

Aus dem Anatomischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. T. von Lanz

**Metrische Untersuchungen zum pränatalen Wachstum
der inneren Lungenoberfläche beim Menschen**

Zugleich ein Beitrag zur Histogenese des Alveolarepithels

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Neuhäuser
aus
Neustadt bei Coburg
1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0074

**Metrische Untersuchungen
zum pränatalen Wachstum der inneren Lungenoberfläche
beim Menschen**

Zugleich ein Beitrag zur Histogenese des Alveolarepithels

Gerhard Neuhäuser

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Referent: Frau Priv.-Doz. Dr. med. E. Chr. Dingler

2. Referent: Prof. Dr. med. T. von Lanz

Dekan: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1960



2
1
1
2
2

*Aus dem Anatomischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. T. von Lanz)*

Metrische Untersuchungen zum pränatalen Wachstum der inneren Lungenoberfläche beim Menschen Zugleich ein Beitrag zur Histogenese des Alveolarepithels

Von

G. Neuhäuser

Mit 16 Abbildungen und 2 Tabellen

(Eingegangen am 1. September 1959)

Inhalt

Einleitung und Problemstellung	177
Material und Methode	179
a) Untersuchungen an menschlichen Embryonen und Neugeborenen ..	179
b) Dehnung der Lungen im Dondersschen Unterdruckraum	180
c) Technik der Oberflächenmessung	180
d) Bemerkungen zum Schrumpfen des Lungengewebes	183
Befunde	184
1. Oberflächenmessungen	184
a) Meßergebnisse an ungedehnten Lungen menschlicher Embryonen und Neugeborenen	184
b) Meßergebnisse an gedehnten Lungen menschlicher Embryonen und Frühgeborenen	188
2. Histologische Befunde	192
Diskussion und Literaturbesprechung	199
. Zur Oberflächenmessung	199
. Zu den histologischen Befunden	207
Zusammenfassung	215
Schrifttum	216

Einleitung und Problemstellung

Nachdem Malpighi (1661) die Grundidee von der Lunge formuliert hatte, daß sie nämlich „nichts als die Ausbreitung der Luftröhre sei“, und als erster die Bezeichnung Lungenbläschen (alveoli) gebraucht hatte, erfüllte die folgenden Jahrhunderte der Streit, ob

die Lunge nun einen schwammigen oder einen blasigen Bau habe. Erst Reißer (1882) konnte mit dem Nachweis, daß die Lungen- gänge mit Blindsäcken endigten, die Malpighische Anschauung von den Ampullenendigungen mit ihren kommunizierenden Luft- zellen widerlegen. Er bezeichnete als „Luftzellchen“ die abgerunde- ten blinden Enden des Bronchalbaumes und gab an, daß sie wie die Bronchialröhren mit einer gewöhnlichen mukösen Membran aus- gekleidet seien.

Addison (1843) hat als erster von „Lungenepithel“ gesprochen und damit den Streit um den Feinbau der Lungenalveole eröffnet. Dieser Streit beherrschte dann mit den verschiedensten Theorien die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts (s. bei Bremer, 1935). Köllikers klassische Lehre (1880) beendete zunächst die Aus- einandersetzungen, indem sie den Begriff des „respiratorischen Epithels“ klar definierte: Die Alveolenauskleidung werde einmal von kleinen, rundlichen, polygonalen, kernhaltigen Zellen von 7 bis 15 μ Durchmesser gebildet, die in den Maschen der Kapillaren liegen. Zum andern sollen größere unregelmäßig geformte, kernlose, ganz dünne Platten von 22 bis 45 μ Durchmesser auf den Kapillaren ausgebreitet sein.

In diese Zeit der Erforschung des respiratorischen Epithels fallen die ersten Versuche, die „innere Oberfläche“ der Lunge zu ermitteln (Aeby, 1880).

Die von Krogh (1929) allgemein gegebene Anregung, quanti- tative Anatomie zu treiben, um die Grundlagen für quantitative physiologische Untersuchungen zu schaffen, verdient besonders hinsichtlich der Lunge Beachtung. Sie stößt aber gerade hier auf besondere Schwierigkeiten. Die Lunge hat wohl eine „Eigenform“ (v. Hayek, 1940), wobei sie in ihrer Gesamtheit gleichmäßig ge- dehnt ist. Diese Eigenform ist aber den großen funktionellen Änderungen unterworfen, die für eine quantitativ-anatomische Be- trachtung so schwer faßbar sind.

Erst durch eine von Hennig (1956) mathematisch entwickelte Formel zur Bestimmung der Alveolenoberfläche ergaben sich neue Grundlagen für die quantitative Betrachtung der Lungenfunktion (s. Elze und Hennig, 1956) bzw. des Lungenwachstums (s. Dingler, 1958).

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst der Versuch unter- nommen, das embryonale Wachstum der „inneren Oberfläche“ der

menschlichen Lunge erstmals quantitativ-zahlenmäßig in einer Verlaufskurve festzulegen. Es interessiert dabei auch das Verhalten der inneren Lungenoberfläche nach künstlicher Dehnung der Lunge im Unterdruckraum, insbesondere zur Zeit der Geburt.

In parallellaufenden histologischen Untersuchungen wird der Einfluß der Dehnung, der normal-physiologischen und der künstlichen im Unterdruckraum, auf das Alveolarepithel studiert. Daraus können sich Schlußfolgerungen auf dessen Histogenese und das Problem seiner pränatalen Umbildung ziehen lassen.

Material und Methode

a) Untersuchungen an menschlichen Embryonen und Neugeborenen

Insgesamt kamen 43 menschliche Embryonen, Früh- und Neugeborene zur Untersuchung.

28 waren schon in toto mit Formol-Alkohol fixiert; die beiden kleinsten Stadien wurden in Bouinscher Flüssigkeit fixiert. Die Lungen dieser 30 Embryonen und Neugeborenen wurden aus dem Thorax entnommen, Bronchen und Gefäße am Hilus entfernt und die Präparate dann in üblicher Weise entwässert.

13 Präparate konnten von Aborten oder Frühgeburten frisch beschafft werden. Es handelte sich dabei um 10 Feten verschiedener Größe und um 3 Frühgeburten, die 20 Minuten, 4 und 12 Stunden gelebt hatten. Ihre Lungen wurden sorgfältig exentriert und eine Kanüle in die Trachea eingebunden. Im Dondersschen Unterdruckraum wurden die Organe dann maximal gedehnt und dabei mit Formol (1:4) fixiert. Bei 5 Präparaten wurde nur die rechte Lunge gedehnt, während die linke in ungedehntem bzw. kollabiertem Zustand fixiert wurde.

Das Volumen der Lungen wurde mit Hilfe des Archimedischen Prinzips bestimmt. (Unter „Lungenvolumen“ verstehe ich dabei mit Wetzell [1938] und Clemens [1955] immer das „anatomische Lungenvolumen“.) Die Lungen wurden also getrennt einmal in Luft, dann in 80%igem Alkohol gewogen. Das so ermittelte Gewicht der vom Körper verdrängten Flüssigkeit wurde mit dem Faktor 1,15 multipliziert, damit — entsprechend dem spezifischen Gewicht des 80%igen Alkohols — auf Wasser bezogen. Der ermittelte Wert entspricht dem anatomischen Lungenvolumen. Wie Vergleiche mit der Volumenbestimmung durch Wasserverdrängung

zeigten, gaben die Wägungen bei der Bestimmung des Auftriebes genauere Ergebnisse.

Die Präparate wurden nach der üblichen Technik histologisch weiterverarbeitet und in Paraffin eingebettet. Es wurde darauf geachtet, daß die Lungen jeweils gleich lang in den verschiedenen Flüssigkeiten blieben. So konnten dadurch keine individuellen Unterschiede entstehen (vgl. Hilber, 1943).

Schnittserien von 10 μ Dicke wurden jeweils aus der linken Lunge oben und unten sowie aus der rechten Lunge oben und unten, z. T. auch Mitte, entnommen, um möglichst gute Durchschnittswerte zu erzielen. Nach Azanfärbung kamen sie zur Auswertung.

Die ungedehnten Lungen der beiden kleinsten Stadien wurden in Serienschnitte von 10 μ Dicke zerlegt.

b) Dehnung der Lungen im Dondersschen Unterdruckraum

Dingler (1958) hat ausführlich die verschiedenen Methoden der Lungenfixierung erörtert. Dabei stellte sie fest, man könne die beste Fixierung und einen mit Sicherheit erreichbaren, gleichartigen Dehnungsgrad der Lunge bei ihrer Fixierung im Unterdruckraum (Donders, 1853; vgl. Altmann, 1955) erhalten (Technik s. bei Dingler).

Der physiologische Entfaltungsdruck muß allerdings aus verschiedenen Gründen überschritten werden (s. Dingler). Dies ist bei den embryonalen Lungen, wohl auch infolge ihres größeren Bindegewebsreichtums, besonders nötig. So bewirken ja auch die ersten Atemzüge normalerweise einen sehr starken Druckabfall innerhalb des Thorax bis auf — 50 mm Hg (Dawes, 1958). Es erscheinen daher die von uns gemessenen Drucke von — 80 bis — 90 mm Hg im Unterdruckraum nicht völlig unphysiologisch.

Trotzdem liegt die Grenze der Methodik in dieser Anwendung unphysiologisch hoher, nicht gleichmäßig dosierbarer Drucke zur Erreichung eines vergleichbaren Dehnungsgrades, nämlich des maximalen. Dieser läßt sich aber bei den meisten Lungen erreichen und kann damit auch die Grundlage für vergleichende Messungen abgeben (vgl. dag. Clemens, 1955).

c) Technik der Oberflächenmessung

Die Berechnung der „respiratorischen Oberfläche“, besser der Alveolenoberfläche, wird ermöglicht durch die von Hennig (1956)

entwickelte Formel. Sie wurde inzwischen schon von Elze und Hennig (1956) theoretisch diskutiert, von Kulenkampff (1957) und vor allem von Dingler (1958) praktisch angewandt.

Diese Formel ermöglicht bei bekanntem Volumen des Körpers Flächenmessungen, wenn die Flächenelemente die Bedingung regelloser Anordnung im Raum erfüllen. Dies ist bei der Lunge der Fall.

Der Körper vom Volumen V werde nun durch Gerade, die beliebig im Raum orientiert sind, in Teilabschnitten von der Gesamtlänge Σl durchsetzt. Auf diesen Abschnitten liegen dann insgesamt Σp Schnittpunkte mit den zu messenden Trennwänden (Alveolenwandungen) im Körperinneren. Für deren Flächenmaß gilt nach Hennig aber die exakte Beziehung:

$$0 = 2 \cdot V \cdot \frac{\Sigma p}{\Sigma l}.$$

Da die Lunge nun relativ sehr ausgedehnt ist, muß man an Stelle der Durchstoßgeraden endlich begrenzte Strecken von konstanter Länge l für die Zählungen benutzen. Die Formel lautet dann, wenn die Strecke l im Mittel p_m Schnittpunkte erzielt:

$$0 = 2 \cdot V \cdot \frac{p_m}{l} \quad (\text{Formel 1}).$$

Zur Auszählung der am besten 10μ dicken, gefärbten Schnitte wird das „Integrationsokular mit Platte II“ (Streckenteilung) der Carl-Zeiss-Werke benutzt, wobei man bestrebt ist, wie schon bei den Mikrotomschnitten die Ausschnitte in möglichst verschiedenen Richtungen zu entnehmen.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden immer 15 Schnittbildflächen bei einer Vergrößerung von 8×16 jeweils doppelt ausgezählt (vgl. Abb. 1). Dabei wurden die Schnittstrecken beliebig in der Bildebene orientiert. So erhielt ich das Mittel p_m der von den Strecken getroffenen Schnittpunkte und konnte es mit dem ermittelten Volumen V in die Formel 1 einsetzen. Die Gesamtlänge der Schnittstrecken (l) betrug nach Ausmessen mit dem Okularmikrometer 0,340 cm und konnte dann als Konstante in die Formel übernommen werden.

Bei den beiden kleinsten Stadien wurde, um bei den geringen Ausmaßen der Organe eine ungenaue Volumenbestimmung zu umgehen, die Lunge als Ganzes vermessen, was nach Hennig (1958) folgendermaßen möglich ist:

Man benötigt hierzu ein ausgedehntes Gitter paralleler Linien, unter dem Mikroskop zu erreichen, indem man die Meßlinien des Okulars („Integrationsokular mit Platte I oder II“ der Carl-Zeiss-Werke) mit der Verschiebevorrichtung des Kreutzisches fluchten läßt. Durch zusätzliches Querverstellen des Tisches läßt sich der gesamte Organquerschnitt mit einem

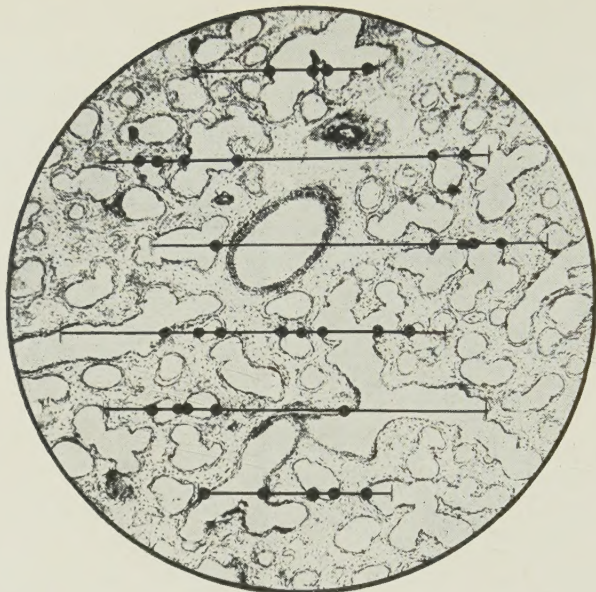


Abb. 1. Ausmessen einer embryonalen Lunge mit dem Integrationsokular (nach Hennigs Formel 1): 35 Schnittpunkte zwischen Meßstrecken und Organtrennwänden

gleichmäßigen Parallelgitter der Weite a überziehen und jeweils die Zahl der Schnittpunkte der Geraden mit den Organtrennwänden ermitteln.

Das Organ muß dazu in eine Serie von $10\ \mu$ dicken Schnitten zerlegt werden. Es genügt dann aber, wenn wie in unserem Fall etwa 600 bis 700 Schnitte vorliegen, jeden 100. Schnitt nach der beschriebenen Methode auszuzählen. Dabei ist nach Hennig nur darauf zu achten, daß die Schnitte nicht parallel zu ebenen Begrenzungsflächen gelegt und Annäherungen an den Grenzfall tangierender Ebenen vermieden werden. Man beginnt also etwa mit dem 50. Schnitt, zählt dann den 150. aus usw. Sind die Körper für vollständige Schnittserien zu ausgedehnt, so ist dafür zu sorgen, daß die auszuzählenden Schnitte in gleichem und bekanntem Abstand h entnommen werden.

Durch die Liniengitter in allen Schnitten wird der Gesamtkörper von einer Raumschar von Geraden durchsetzt, deren jeder eine Bezugsfläche $a \cdot h$ zugeordnet ist. Die in diesem Vorgehen implizite enthaltene angenäherte Volumenbestimmung durch eine bestimmte Anzahl Schnittflächen bekannten Abstandes ($V \approx \Sigma F \cdot h$) kann den üblichen Volumenbestimmungen durchaus ebenbürtig sein. Der Quotient V/l der Formel 1 entspricht nämlich, wie die rechnerische Kontrolle Hennigs an der Kugel und dem regulären Tetraeder gezeigt hat, schon bei sechsfacher Unterteilung mit weniger als 1% Abweichung der Fläche $a \cdot h$, falls die oben genannten Bedingungen erfüllt sind.

Die Formel lautet also mit dieser Substitution:

$$0 = 2 \cdot p_m \cdot a \cdot h \text{ (Formel 2).}$$

Für meine Untersuchungen wurden die Schnitte wieder bei einer Vergrößerung von 8×16 ausgezählt. Ich verwandte dazu das „Integrationsokular mit Platte I“ (die Unterteilungsstriche sind in diesem Fall nicht zu berücksichtigen) (Abb. s. bei Hennig [1958], Bild 15). Der Abstand a der Schnittgeraden wurde mit dem Okularmikrometer zu 0,1425 cm festgestellt, die Schnittpunktzahl bei 7 Schnitten ermittelt und als p_m in die Formel eingesetzt. h betrug ja bei einem Abstand von 100 10μ dicken Schnitten 1 mm.

d) Bemerkungen zum Schrumpfen des Lungengewebes

Hennig gibt in der Gebrauchsanweisung zu seinen Integrationsokularen (Zeiss-Druckschrift 40—195) einen Korrekturfaktor an, der den Einfluß der Schrumpfung des Gewebes berücksichtigen soll: Wenn zwischen Volumenmessung und Einbetten eine gleichmäßig lineare Schrumpfung ε aller Gewebeteile erfolgt, dann ist in die Formel 1 die korrigierte Schnitzzahl $p \cdot (1 - \varepsilon)$ bzw. in die Formel 2 statt p der Ausdruck $p : (1 - \varepsilon)^2$ einzusetzen.

Kulenkampff (1957) fand bei seiner Messung einer erwachsenen Lunge in exakten Versuchen eine lineare Gesamtschrumpfung des Lungengewebes von 40 %.

In meinen Untersuchungen war es nun wegen der geringen Ausmaße der Präparate unmöglich, eine lineare Schrumpfung exakt festzulegen. Andererseits kam es ja hauptsächlich auf Vergleichswerte an, für die eine gleichbleibende Schrumpfung nicht von Bedeutung ist.

Auf Grund folgender Überlegungen können die Ergebnisse der Oberflächenmessungen aber doch dem wahren Wert nahekommen: Legt man der Oberflächenberechnung das Lungenvolumen in unfixiertem Zustand zugrunde und vermißt dann den geschrumpften histologischen Schnitt, so erhält man eine zu große Zahl (p_m) von Schnittpunkten, damit einen zu großen Oberflächenwert. Man muß also den Schrumpfungsfaktor ε berücksichtigen. Würde man umgekehrt das durch Schrumpfung verkleinerte Lungenvolumen vor dem Einbetten messen und in die Formel einsetzen, so resultierte ein wesentlich kleinerer Oberflächenwert, als er der Wirklichkeit entspricht.

Nun bestimmte ich aber das Volumen etwa in der Mitte der histologischen Verarbeitungsreihe (80%iger Alkohol) bzw. als etwa die Hälfte der Schrumpfung erreicht war (vgl. Kulenkampff). Es ist deshalb unnötig, die Zahl der Schnittpunkte (p_m) durch den Korrekturfaktor ε zu verkleinern. Die Korrektur besorgt schon der von mir eingesetzte niedrige Volumenwert. Damit dürfte die Oberflächengröße richtig errechnet sein. Die von mir ermittelten Volumenwerte sind aber im Vergleich zur frischen Lunge um einen gewissen Wert zu klein. Bei einigen Lungen ermittelte ich die Volumen-

schrumpfung und fand bis zum Einbetten einen Wert von etwa 25 bis 30 %. Ausführliche Untersuchungen zum Schrumpfen des Lungengewebes finden sich u. a. bei Short (1952) und Rahn (1953).

Befunde

1. Oberflächenmessungen

Der Begriff „Oberfläche“ muß zunächst eindeutig definiert werden:

Von „respiratorischer Oberfläche“ dürfen wir nur bei der funktionstüchtigen Lunge sprechen. Wir verstehen darunter strenggenommen allein die respirierenden Wandabschnitte der Lunge, die von Kapillaren umspinnen sind und dem Gasaustausch dienen. Da sie für direkte Messungen nicht zugänglich sind, wird den Oberflächenberechnungen immer die „anatomische Alveolenoberfläche“ zugrunde gelegt. Sie umfaßt alle nicht mit bronchalem Epithel ausgekleideten Wandabschnitte der Lufträume bei der Funktionsform der Lunge. Man ist sich dabei bewußt, daß die Alveolen nur zu etwa $\frac{1}{10}$ (v. Hayek, 1941) von Zellen ausgekleidet sind, während die übrige Oberfläche von den Kapillaren und auch vom Bindegewebe eingenommen wird. Bei den vorliegenden Untersuchungen wird nun die Lunge in ihrer genetischen Form betrachtet. Damit ist der Begriff „Oberfläche“ anders zu fassen: Wir betrachten hier die „innere Oberfläche“, schließen dabei aber die großen Bronchen aus. Sie sind wegen ihres hohen mehrreihigen Epithels, das z. T. auch schon Flimmerhaare trägt, oft auch durch ihr sternförmiges Lumen deutlich unterscheidbar. Bewußt dehnen wir die „innere Oberfläche“ jedoch auf die mit kubischem Epithel ausgekleideten terminalen Röhrenstrecken aus. Deren Wandungen erfassen wir neben den halbkugeligen Endabschnitten, den Anlagen der späteren Alveolen, bei der Auszählung nach der Hennigischen Methode.

a) Meßergebnisse an ungedehnten Lungen menschlicher Embryonen und Neugeborenen

In Tabelle 1 sind die Volumen- und Oberflächenwerte der untersuchten ungedehnten Lungen menschlicher Embryonen und Neugeborenen zusammengestellt.

Abb. 2 zeigt im Diagramm die Volumenwerte von rechter und linker Lunge des ungedehnten Untersuchungsgutes. Mit zunehmender Körperlänge des Feten ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg

Tabelle 1

Embryo, S-F- Länge (cm)	Lungenvolumen			Lungenoberfläche			Spez. Oberfl. (1/cm)
	rechts (cm ³)	links (cm ³)	gesamt (cm ³)	rechts (cm ²)	links (cm ²)	gesamt (cm ²)	
5,0				2,5	1,5	4,0	
5,5				2,6	1,9	4,5	
8,0	0,1	0,1	0,2	10,0	7,5	17,5	87
12,0	0,5	0,5	1,0	60,0	50,0	110,0	110
12,2	0,8	0,7	1,5	100,0	90,0	190,0	126
12,5	0,8	0,5	1,3	85,0	50,0	135,0	104
13,0	0,9	0,9	1,8	100,0	90,0	190,0	105
15,5	1,3	1,1	2,4	150,0	140,0	290,0	120
17,5	1,3	1,2	2,5	240,0	220,0	460,0	184
17,5	1,0	0,9	1,9	150,0	120,0	270,0	142
18,0	1,6	1,4	3,0	210,0	190,0	400,0	133
18,5	1,9	1,7	3,6	240,0	210,0	450,0	125
19,5	3,7	3,1	6,8	500,0	400,0	900,0	132
20,0	3,1	2,7	5,8	320,0	280,0	600,0	108
21,5	2,8	2,1	4,9	460,0	350,0	810,0	165
23,0	3,1	2,5	5,6	480,0	390,0	870,0	155
25,0	6,3	5,7	12,0	950,0	850,0	1800,0	150
26,0	7,0	5,0	12,0	1300,0	900,0	2200,0	183
26,5	6,6	5,2	11,8	1300,0	1000,0	2300,0	195
27,0	4,5	3,2	7,7	900,0	650,0	1550,0	201
30,5	8,5	7,4	15,9	1800,0	1550,0	3350,0	210
31,5	8,3	7,7	16,0	1650,0	1550,0	3200,0	200
33,0	8,5	7,2	15,7	1930,0	1620,0	3550,0	226
34,5	9,0	7,8	16,8	1800,0	1500,0	3300,0	202
37,0	16,1	12,1	28,2	3300,0	2400,0	5700,0	212
41,0	10,4	8,7	19,1	2300,0	1700,0	4000,0	209
50,0	17,7	11,3	29,0	4400,0	2800,0	7200,0	248
50,0	28,3	17,4	45,7	5700,0	3500,0	9200,0	201
50,0	31,2	24,0	55,2	8100,0	6200,0	14300,0	259
50,0	47,3	25,2	72,5	12800,0	6800,0	19600,0	267

des Lungenvolumens. Dabei liegt das Volumen der linken Lunge meist etwas niedriger als das der rechten; mit steigender Körperlänge vergrößert sich diese Differenz. Dieser Befund hängt mit der asymmetrischen Lage des Herzens im embryonalen Leben zusammen. Durch das Herz wird die linke Lunge wesentlich mehr eingeeengt und in ihrer Ausdehnung gehindert. Die rechte Lunge kann sich besser ausdehnen. Infolge der individuell verschieden großen Herzentwicklung, vor allem aber auch durch unterschiedliche Beschaffenheit des umgebenden Thoraxgerüsts ist auch die

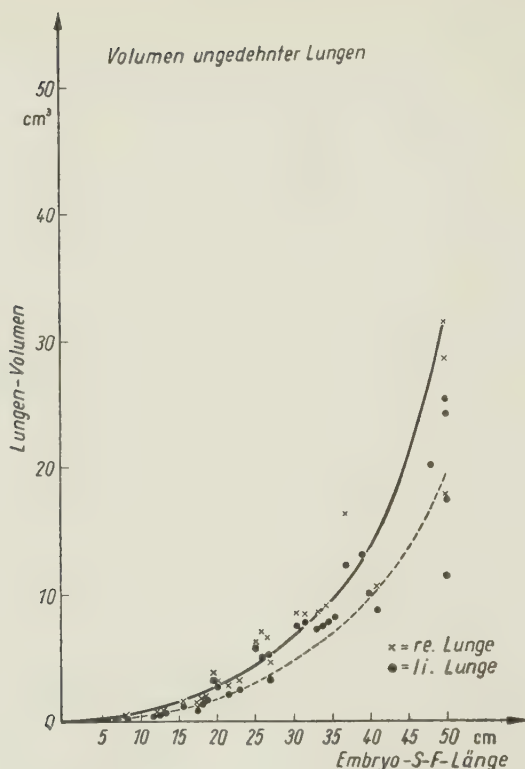


Abb. 2. Diagramm zu Tabelle 1: Volumenwerte ungedehnter embryonaler Lungen

relativ große Schwankungsbreite bei Embryonen gleicher Länge zu erklären.

Nach dem 6. Embryonalmonat erfolgt das Volumenwachstum etwas rascher als zu Beginn der Entwicklung. Die Kurve steigt dann um einiges steiler an. Auch Engel (1950) spricht von einem schnelleren Wachstum der Lunge in den letzten Fetalmonaten.

Abb. 3 zeigt die Ergebnisse der Oberflächenmessung. Dabei sind die Oberflächenwerte, die von 10 bis auf über 10000 cm^2 ansteigen, logarithmisch abgetragen. Wieder zeigt die Wachstumskurve einen kontinuierlichen Anstieg, wieder liegen die Werte für die linke Lunge etwas niedriger als für die rechte.

Trägt man die Werte linear ab, resultiert etwa eine Gerade, die um den 6. Embryonalmonat einen Knick zeigt, um dann wieder steiler anzusteigen als zu Beginn der Entwicklung.

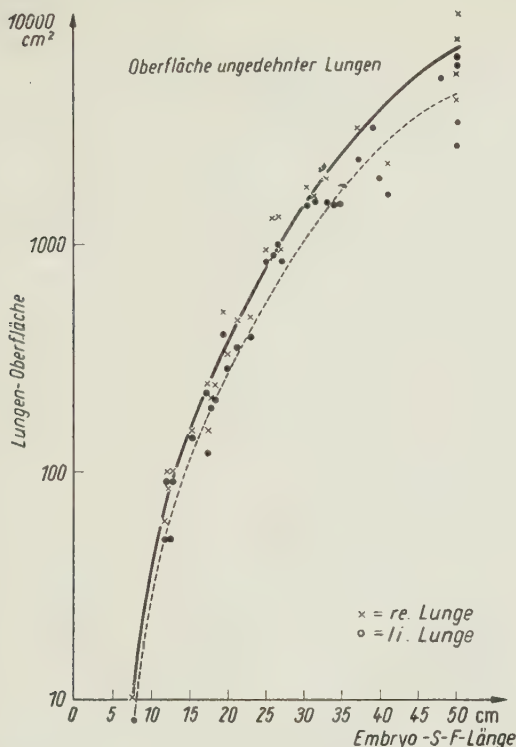


Abb. 3. Diagramm zu Tabelle 1: Oberflächenwerte ungedehnter embryonaler Lungen

Man darf also von einem linearen Wachstum der Lungenoberfläche sprechen, das gegen Ende der Fetalzeit etwas schneller vor sich geht.

Schließlich sind im Diagramm der Abb. 4 die Mittelwerte der spezifischen Oberfläche, also der Oberflächengröße pro cm^3 Volumeneinheit, aufgetragen. Dabei wurden jeweils Gruppen von 5 cm Embryo-Scheitel-Fersen-Länge zusammengefaßt und ihr Mittelwert errechnet. Es umfaßt also der Wert „10“ die spezifischen Oberflächen sämtlicher Embryonen von 5,1 cm bis 10,0 cm Scheitel-Fersen-Länge, der Wert „15“ die von 10,1 cm bis 15,0 cm usw.

Auch diese Kurve zeigt für die Hauptzahl der Mittelwerte deutlich einen linearen Anstieg. Der außer der Reihe fallende Mittelwert für 45 cm stützt sich auf Messungen an nur zwei Lungen. Beide liegen vermutlich an der unteren Grenze der Streuung.

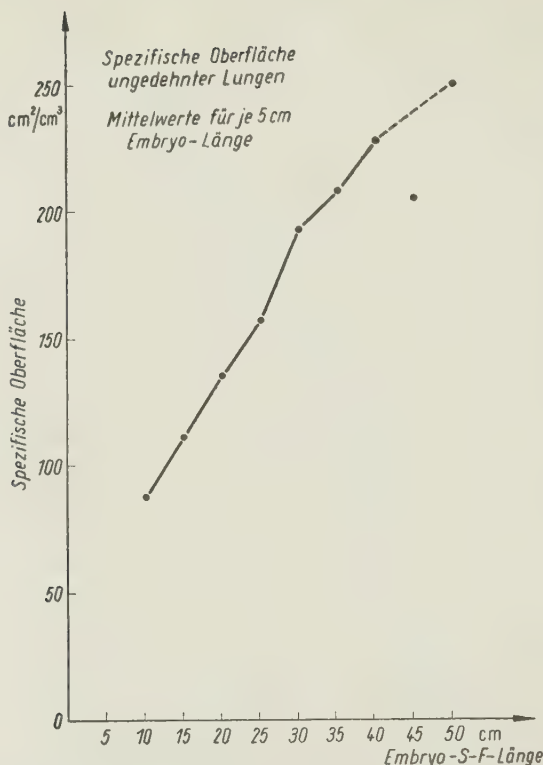


Abb. 4. Diagramm zu Tabelle 1: Spezifische Oberfläche ungedehnter embryonaler Lungen (Mittelwerte für jeweils 5 cm Scheitel-Fersen-Länge)

Zusammenfassend kann man von einem linearen Wachstumsmodus des Lungenvolumens und der Lungenoberfläche („innere Oberfläche“) während des embryonalen Lebens sprechen. Da auch die spezifische Oberfläche eine lineare Beziehung zum Längenwachstum zeigt, scheint ebenfalls die Unterteilung der Lufträume, also die Ausbildung der Alveolen, konstant zunehmend fortzuschreiten.

b) Meßergebnisse an gedehnten Lungen menschlicher Embryonen und Frühgeborenen

Die Untersuchungsergebnisse an frisch fixierten Lungen menschlicher Embryonen und Frühgeborenen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die rechten Lungen wurden durchweg im Dondersschen Unterdruckraum gedehnt. Von den linken wurden die in Klammern

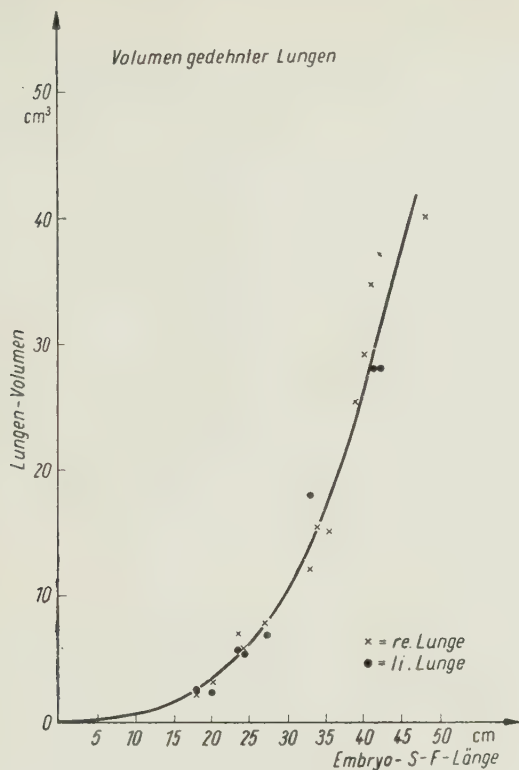


Abb. 5. Diagramm zu Tabelle 2: Volumenwerte künstlich gedehnter embryonaler Lungen

Tabelle 2

Embryo/Neug.		Lungenvolumen			Lungenoberfläche			Spez. Oberfl.	
Größe/ (cm)	Gew. (g)	rechts (cm ³)	links (cm ³)	ges. (cm ³)	rechts (cm ²)	links (cm ²)	gesamt (cm ²)	(1/cm)	
18,0	110	2,3	2,6	4,9	270	290	560	117	111
20,0	220	3,1	2,3	5,4	620	460	1080	200	200
23,5	250	7,1	5,6	12,7	1400	1100	2500	197	195
24,0	280	5,6	5,5	11,1	1200	1100	2300	214	200
27,5	380	8,7	7,8	16,5	1600	1500	3100	184	192
33,0	900	12,0	18,0	30,0	2500	3700	6200	208	205
34,0	750	15,5	(7,7)		3100	(1500)		200	(201)
35,5	1060	15,0	(8,2)		4100	(1800)		273	(219)
39,0	1160	25,5	(13,0)		6000	(3300)		235	(253)
40,0	1300	29,0	(10,0)		6000	(2000)		207	(200)
41,0	1530	34,5	28,0	62,5	7000	6100	13100	203	218
42,0	1650	37,0	28,0	65,0	9500	7000	16500	257	250
48,0	2550	42,0	(20,0)		11400	(5500)		271	(275)

stehenden Werte bei ungedehnten Präparaten ermittelt, die zum histologischen Vergleich notwendig waren.

In Abb. 5 sind die Lungenvolumina graphisch dargestellt. Es ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg mit zunehmender Körpergröße, wie dies schon für die ungedehnten Organe beschrieben wurde. Ein Vergleich mit diesen zeigt jedoch, daß die Kurve der gedehnten Lungen steiler verläuft. Auch von einem verschieden starken Anstieg vor bzw. nach dem 6. Embryonalmonat ist jetzt weniger zu bemerken. Der Unterschied zwischen linken und rechten Lungen fällt hier nicht so auf, ja, manchmal liegen die Werte für die linke Lunge höher als die der rechten. Die Lungen wurden ja außerhalb des Brustraumes künstlich gedehnt, sie konnten sich ungehindert entfalten und wurden nicht durch Herz oder Thorax in ihrer Form beeinflußt. Der steilere Anstieg der Kurve bei den gedehnten Lungen fällt besonders gegen Ende der Entwicklungs-

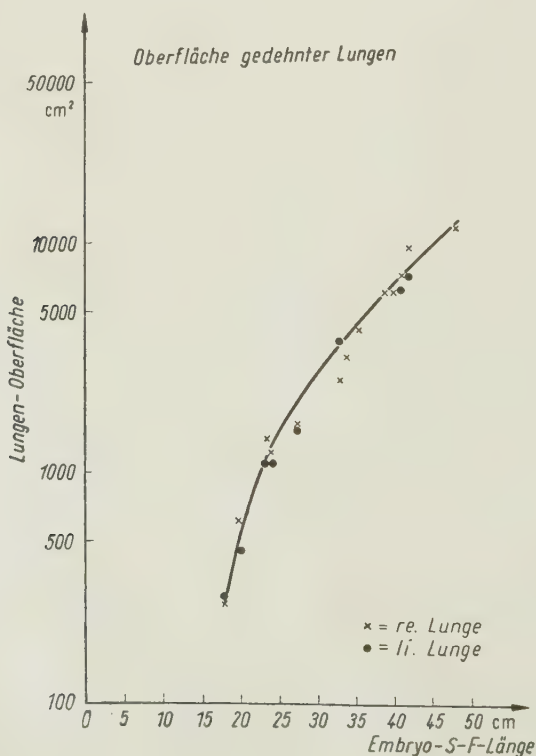


Abb. 6 Diagramm zu Tabelle 2: Oberflächenwerte künstlich gedehnter embryonaler Lungen

zeit ins Auge und hängt daher wohl mit dem Umstand zusammen, daß sich die älteren Organe mit ihrem besser ausgebildeten elastischen Gewebe und ihrem geringeren Bindegewebsreichtum stärker dehnen lassen.

Abb. 6 zeigt die Oberflächenwerte für die gedehnten Lungen wieder in logarithmischer Darstellung. Insgesamt betrachtet entspricht der Kurvenverlauf etwa dem der ungedehnten Organe. Nur liegen die Werte nach der Dehnung etwa 100 Einheiten höher. Trägt man die Oberflächenergebnisse linear ab, so resultiert ein steiler, gerader Anstieg der Kurve, die auch einen geringen Knick um den 6. Embryonalmonat zeigt.

Die spezifischen Oberflächen wurden auch für die gedehnten Lungen als Mittelwerte wie oben errechnet. Sie sind in Abb. 7 dargestellt. Da das Material nur ein Drittel des ungedehnten um-

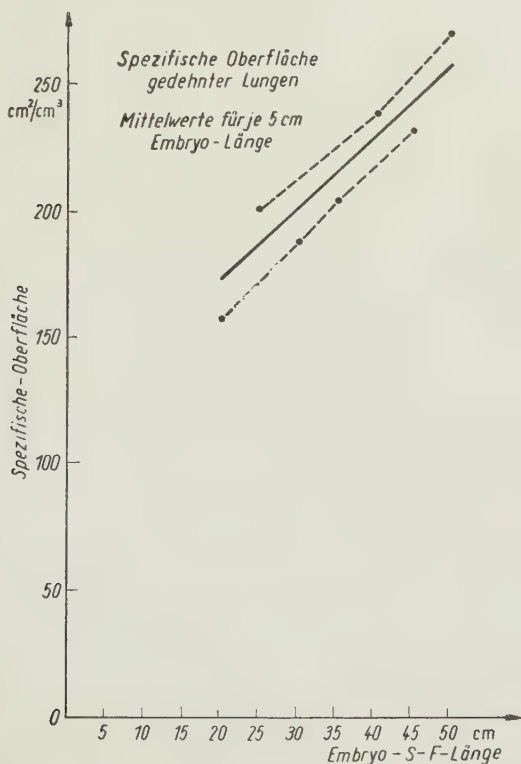


Abb. 7. Diagramm zu Tabelle 2: Spezifische Oberfläche künstlich gedehnter embryonaler Lungen (Mittelwerte für jeweils 5 cm Scheitel-Fersen-Länge)

faßt, ist der Kurvenverlauf nicht so eindeutig. Einige Werte fallen aus der Reihe.

Trotzdem kann von einem linearen Anstieg gesprochen werden. Er verläuft, wie der Vergleich mit Abb. 4 zeigt, parallel den ungedehnten Lungen, nur um etwa 10 bis 20 Einheiten höher. Für die Ursache dieses Zunehmens der spezifischen Oberfläche können folgende Gesichtspunkte in Betracht kommen: Manche kollabierten bzw. ungedehnten Alveolen werden bei der Zählmethode nicht erfaßt und damit die Schnitzzahl pro Blickfeld zu gering festgesetzt, letzten Endes also die Oberfläche bei den ungedehnten Organen etwas zu klein errechnet. Umgekehrt kommt es bei den gedehnten Organen vom Volumen her zu Fehlerquellen durch die ungleichmäßig starke Dehnung des Gewebes, wie sie sich ja bei keiner Fixierungsmethode vermeiden läßt. So erklären sich aber auch die Schwankungen, die sich in unseren Mittelwertskurven abzeichnen.

Da auch in der lebenden Lunge nicht alle Partien zur gleichen Zeit voll entfaltet sind, liegt schließlich die Vermutung nahe, die spezifische Oberfläche sei in Wirklichkeit keine konstante, sondern eine variable Größe, abhängig vom Funktionszustand der Lunge.

Zusammenfassend bestätigen die Messungen bei den gedehnten Lungen die Befunde an den ungedehnten Organen. Nur liegen die Werte nach der Dehnung im Unterdruckraum um einen bestimmten Betrag höher. Einen linearen Wachstumsmodus von Volumen, innerer Lungenoberfläche wie spezifischer Oberfläche lassen aber auch sie erkennen.

2. Histologische Befunde

Die Embryonalentwicklung der Lunge hat Heiß (1936) in seinem Handbuchbeitrag ausführlich dargestellt. Zur Histogenese der Lungenalveole sei auf die Arbeiten von Bender (1925), Clara (1936) oder Bargmann (1936) verwiesen.

Es fällt auf, daß diesen Untersuchungen meist tierisches Material zugrunde liegt (Katze, Schwein, Kaninchen). Clara gründete seine Darstellung wohl auch auf menschliche Befunde, veröffentlicht aber nur Zeichnungen. Erst bei Engel (1950) finden sich mehrere von menschlichen Lungen gewonnene Mikrophotogramme. Dies erhellt die Schwierigkeit, bei menschlichem Untersuchungsgut brauchbare Bilder zu erhalten.

Die Befunde der erwähnten Autoren kann ich nach meinen Beobachtungen an gedehnten wie vor allem ungedehnten Lungen

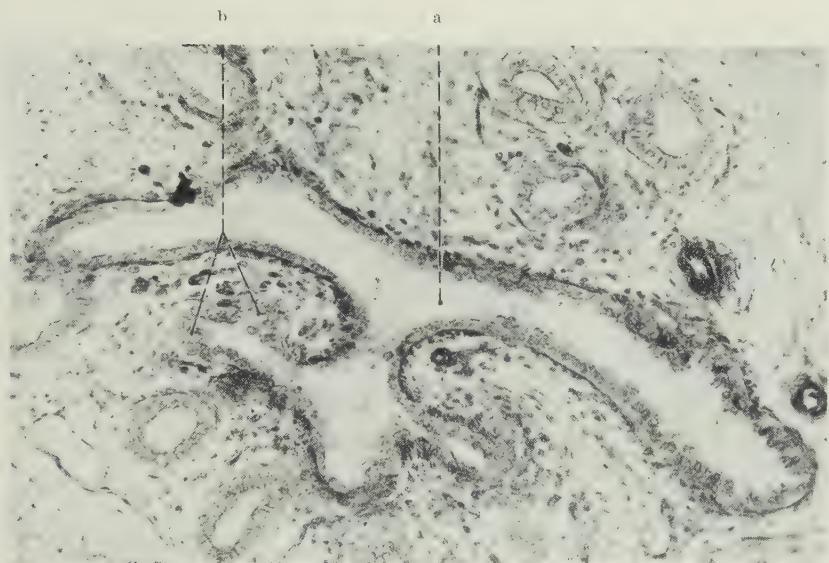


Abb. 8. Ungedehnte Lunge eines Embryo von 20 cm Länge (Vergr. 8×16): Terminale Gangabschnitte des fetalen Lungenbäumchens mit hohem Zellbelag (a), Pneumomeren mit fast zylindrischem Epithel (b)

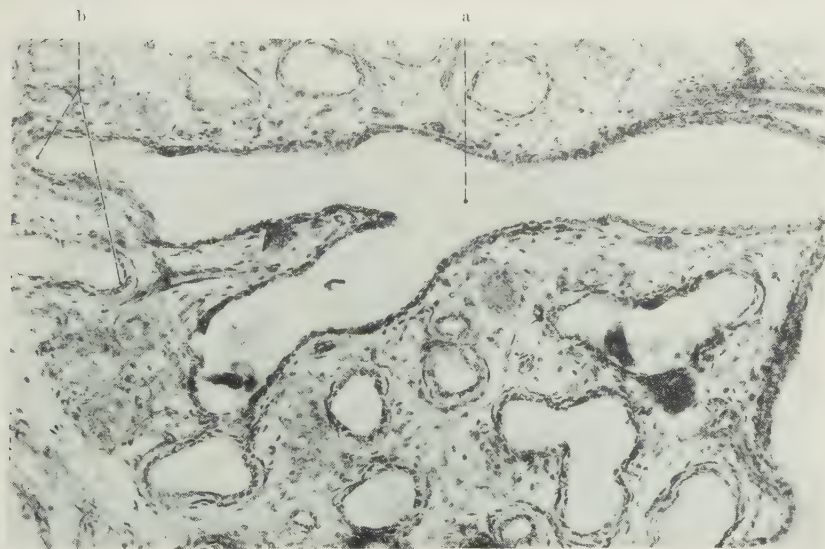


Abb. 9. Künstlich gedehnte Lunge eines Embryo von 20 cm Länge (Vergr. 8×16): Epithel der terminalen Gangabschnitte deutlich abgeflacht (a), erweiterte Pneumomeren mit kubischem Zellbelag (b)

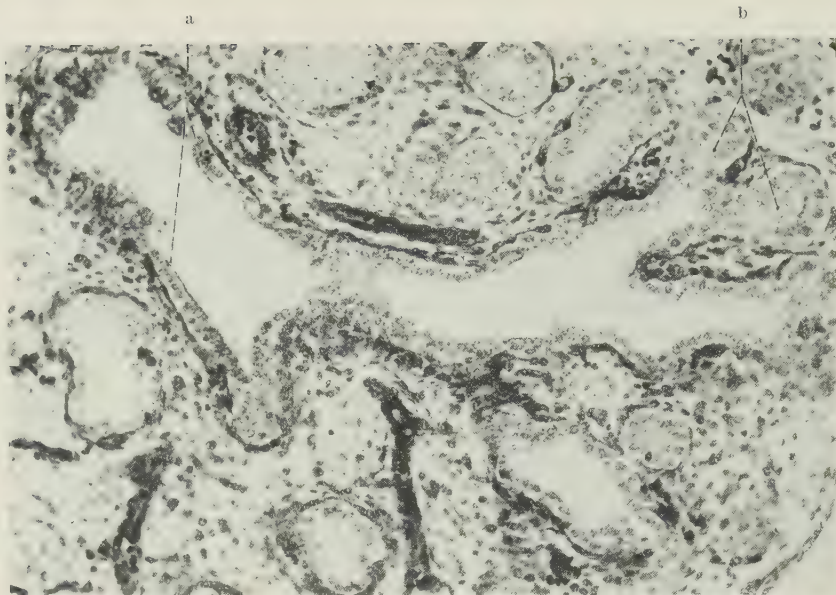


Abb. 10. Ungedehnte Lunge eines Embryo von 21,5 cm Länge (Vergr. 8×16): Undeutlicher Übergang vom Bronchalepithel zum hohen Zellbelag der terminalen Gangabschnitte (a), zylindrische Pneumomeren-Zellen (b)

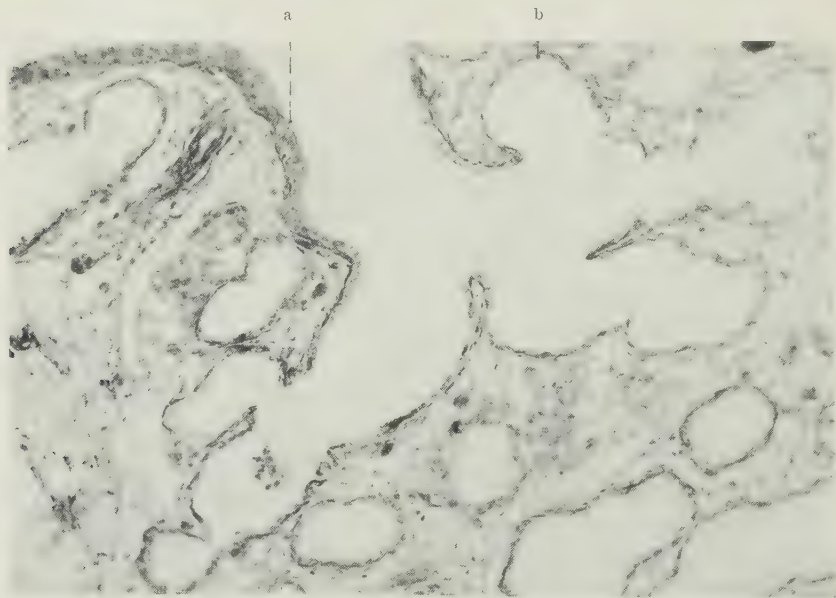


Abb. 11. Künstlich gedehnte Lunge eines Embryo von 23,5 cm Länge (Vergr. 8×16): Abrupter Übergang vom Bronchalepithel zu dem jetzt kubischen Zellbelag der terminalen Gangabschnitte (a), Pneumomeren-Zellen deutlich abgeflacht (b)

menschlicher Embryonen, Früh- und Neugeborenen voll bestätigen. In folgendem sollen aber die Epithelverhältnisse im Verlauf der pränatalen Entwicklung, insbesondere nach künstlicher Dehnung, genauer betrachtet werden:

Zunächst sind die Endabschnitte des fetalen Lungenbäumchens von einem kontinuierlichen kubischen Epithelbelag ausgekleidet. Das zylindrische Bronchalepithel mit seinen Flimmerhaaren geht allmählich, nach Dehnung meist abrupt in das kubische Epithel der nächstfolgenden Gangabschnitte über (Abb. 8). Durch Dehnung wurde dieses Epithel der terminalen Gangabschnitte deutlich abgeflacht (Abb. 9). Besonders deutlich zeigt sich dann aber die Wirkung der Dehnung an den Pneumomeren (Bender) der frühen Stadien: Ihr im ungedehnten Zustand hohes, fast zylindrisches Epithel (Abb. 10) ist niedriger geworden, die Zellkerne haben sich parallel zur Lichtung eingestellt und zeigen so den Dehnungseffekt an (Abb. 11).

Bei etwas älteren Entwicklungsstadien, deren ungedehnte Organe kaum eine Veränderung im Epithelbild zeigen, kann das Epithel durch Dehnung so weit abgeflacht werden, daß es teilweise dem funktionstüchtigen Epithel ähnelt. Es bildet aber noch stets einen kontinuierlichen Überzug (Abb. 12).

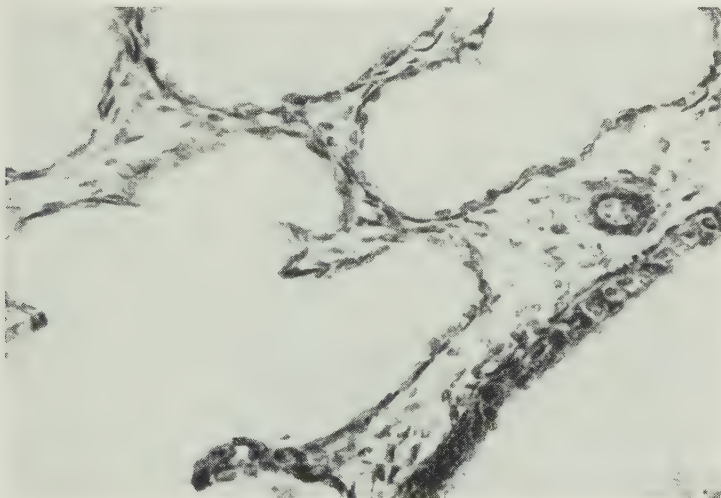


Abb. 12. Künstlich gedehnte Lunge eines Embryo von 23,5 cm Länge (Vergr. 20×16): Kontinuierlicher platter Epithelbelag der erweiterten Enden des Lungenbäumchens (Kernachsen der abgeflachten Zellen parallel zur Lichtung)

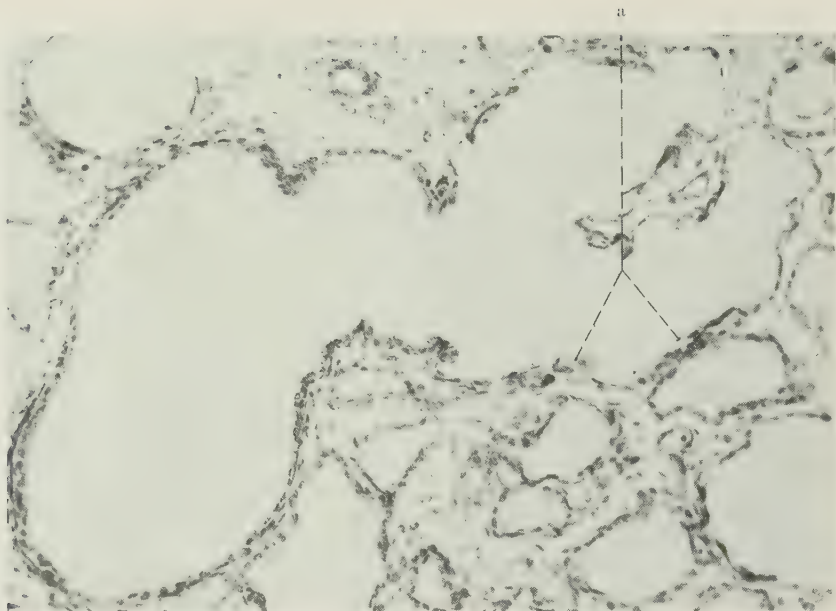


Abb. 13. Ungedehnte Lunge eines Embryo von 33 cm Länge (Vergr. 8×16): Hohes Alveolarepithel mit Umbauerscheinungen: Abstoßen „degenerierter“ Zellen (a)

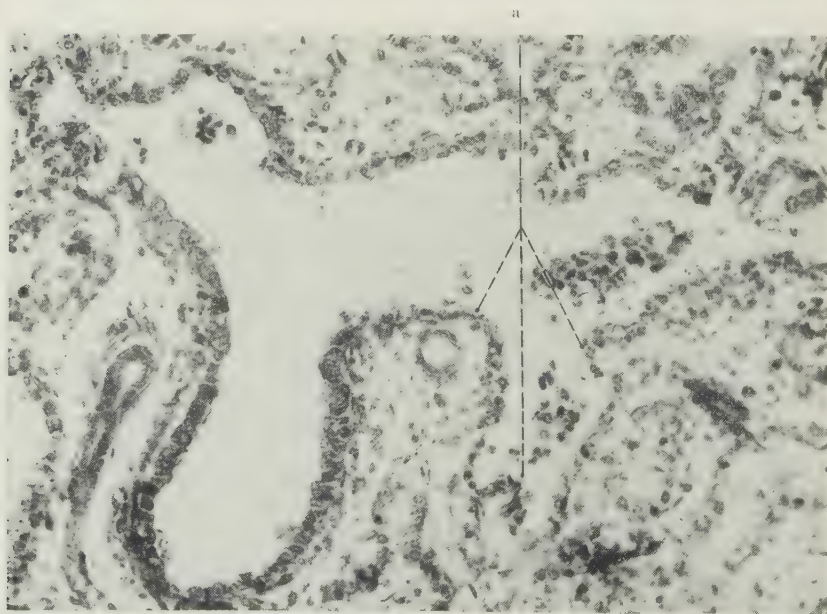


Abb. 14. Künstlich gedehnte Lunge eines Embryo von 33 cm Länge (Vergr. 8×16): Abgeplattete Alveolarepithelzellen, ebenfalls mit Umbauvorgängen: Abstoßen von Zellen (a)

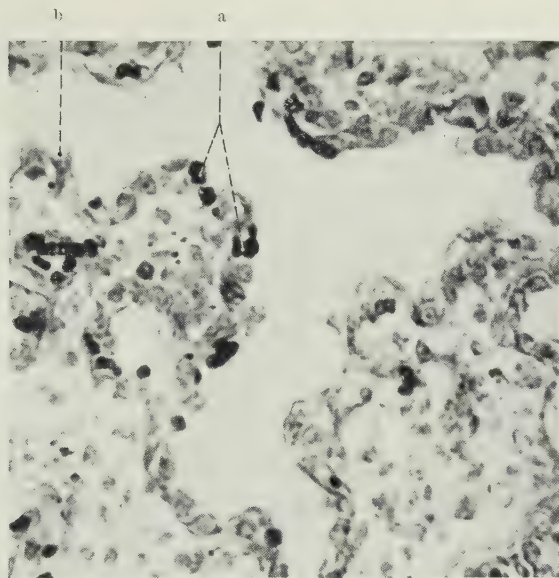


Abb. 15. Alveolarepithel aus der ungedehnten Lunge eines Embryo von 34 cm Länge (Vergr. 20×16): Vorwachsen von Blutkapillaren zwischen die Alveolarepithelzellen (a), Abstoßen „degenerierter“ Zellen (b)

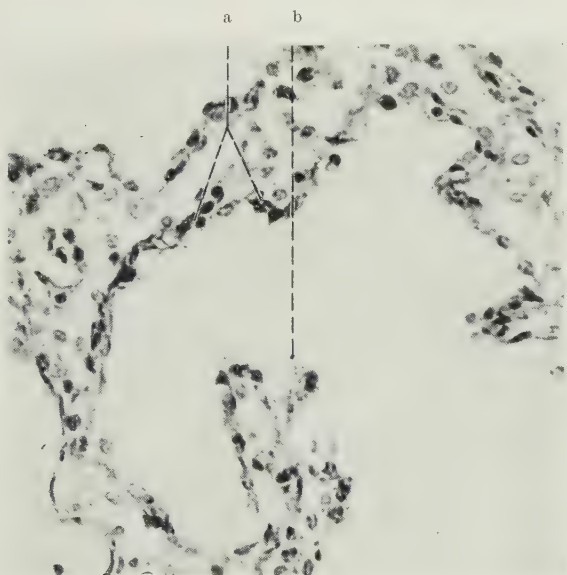


Abb. 16. Alveolarepithel aus der künstlich gedehnten Lunge eines Embryo von 40 cm Länge (Vergr. 20×16): Vorwachsen von Blutkapillaren zwischen die abgeflachten Zellen der erweiterten Alveolen (a), Abstoßen „degenerierter“ Alveolarepithelzellen (b)

Degenerative Umbildungsvorgänge (vgl. Clara), die sich etwa vom 6. Embryonalmonat ab bei den ungedehnten Organen physiologischerweise feststellen lassen und Abflachung bzw. Diskontinuität der Alveolarepithelien bewirken (Abb. 13), zeigen sich auch bei den gedehnten Lungen (Abb. 14). Die Kontinuität des Epithels wird nun auch durch vorwachsende Kapillaren (vgl. v. Hayek, 1953) vielfach unterbrochen (Abb. 15). Trotzdem zeigt sich ein Effekt der Dehnung in einer stärkeren Abflachung, als sie sich bei den ungedehnten Organen beobachten läßt (Abb. 16). Ein Unterschied ist noch deutlich zu erkennen. Dies ist jedoch bei den älteren Stadien, vor allem bei denen, die schon geatmet hatten, nicht mehr der Fall. Ohne Zweifel hat sich das Alveolarepithel inzwischen aktiv durch biologische Wachstumsvorgänge abgeflacht; denn wir sehen flache, diskontinuierliche Epithelbeläge in den ungedehnten wie in den künstlich gedehnten Organen. In letzteren sind die Erscheinungen allerdings ausgeprägter und — infolge der Entfaltung der Azini — besser zu beobachten. Ein auffälliger Unterschied im Verhalten des Epithels vor und nach dem ersten Atemzug läßt sich nicht feststellen, das Epithel wird durch die bei der Geburt erfolgende Dehnung der Lunge in seiner Struktur nicht verändert.

Die Ergebnisse von Clara u. a., nach denen sich das Alveolarepithel schon vor dem ersten Atemzug aktiv durch Wachstumsvorgänge abflacht, konnten also auch im vorliegenden Untersuchungsgut bestätigt werden. Es zeigt sich zur Zeit der Geburt, nach Umwandlung des ursprünglich kubischen Alveolarepithels zu platten Zellen, kein Unterschied in der Epithelauskleidung bei gedehnten und ungedehnten Lungen. Nur die Lufträume wurden durch die künstliche Dehnung, die in grobem dem ersten Atemzug entspricht, entfaltet. Alveolen jedoch, die noch mit dem ursprünglichen kubischen Epithel ausgekleidet waren, wurden abgeflacht (sofern sich die Dehnung auf sie auswirkte). Diese Befunde zwingen mich, einen Einfluß des ersten Atemzuges auf die Form des schon abgeflachten Alveolarepithels abzulehnen. Wohl aber muß man einen solchen für die noch nicht „umgewandelten“ Alveolen, die im Entfaltungsbereich liegen, annehmen.

Die Dehnungsversuche bei embryonalen Lungen vor und um den 6. Embryonalmonat zeigen wieder deutlich den Effekt der Ausweitung des Lungenbäumchens. Hier kann aber auch eine Formänderung der Alveolenauskleidung durch Dehnung zustande kommen. Der Epithelbelag behält dabei doch stets seine Kontinuität bei.

So liegt der Schluß nahe, daß es schon vor der aktiven Umbildung des Alveolarepithels zunächst durch Dehnung zu einer Abflachung der Zellen kommt. Diese werden dann erst von den vorwachsenden Kapillaren und durch degenerative Vorgänge in die „Gefäßnischen“ verdrängt.

Als Ursache der Dehnung während des embryonalen Lebens soll die Aspiration von Fruchtwasser diskutiert werden.

Diskussion und Literaturbesprechung

1. Zur Oberflächenmessung

Das ältere Schrifttum zu diesem Problem stellte Bargmann (1936) zusammen: Schon über die Größe der Alveolenzahl beim erwachsenen Menschen finden sich sehr unterschiedliche Angaben, dementsprechend natürlich über die Größe der Alveolenoberfläche. So schätzte z. B. Huschke (nach Sömmering, 1844) 1800 Millionen Alveolen, während Aeby (1880) ein Fünftel davon angab (404 Millionen für den Mann, 322 Millionen für die Frau). Terni (1930) sprach sogar von 1 Milliarde Alveolen.

Von der Alveolenoberfläche meint Rossignol (1846) nur, daß sie groß sei, gibt aber keine Zahlen an.

Aeby (1880) war wohl der erste, der — von mathematischen Überlegungen ausgehend — eine zahlenmäßige Bestimmung versuchte: Er fand so eine respiratorische Oberfläche von 40 bis 50 m², die in der entfalteten Lunge bis auf 103 bis 129 m² ansteigen sollte. Bei seiner Methode, der an sich schon einige Rechenfehler inne- wohnen (s. Engel, 1950), vernachlässigt Aeby vor allem die Tatsache, daß ein erheblicher Teil der Lunge von nicht respirierendem Gewebe eingenommen wird.

Die umfassendsten älteren Untersuchungen stammen von Fr. E. Schulze (1906): Wie schon Aeby schätzte er das Lungenvolumen, maß nun aber den Alveolendurchmesser. Der Quotient aus Lungenvolumen und dem als Kubus angenommenen Alveoleninhalt (Aeby hatte die Kugel zum Vergleich herangezogen) ergab sodann die Alveolenzahl. Aus dem Produkt der fünf Flächen der kubischen Alveole (eine Fläche fällt als Alveoleneingang weg) mit der Alveolenzahl errechnete sich die respiratorische Oberfläche. Vom Lungenvolumen wurden 20% für Gefäße und Bindegewebe in Abzug gebracht. Diese Zahl wurde wiederum nur geschätzt.

Infolge großer Fehlerquellen, durch oberflächliche Schätzung des Lungenvolumens, durch Annahme von Durchschnittswerten für

den Alveolendurchmesser, erhielt Schulze unmögliche Werte. So sollte eine Katze 400 Millionen Alveolen mit 20 m^2 respiratorischer Oberfläche haben, ein erwachsener Mensch aber nur 150 Millionen Alveolen mit 30 m^2 Oberfläche.

Marcus (1928) versuchte, einige der groben Schätzungen, die den bisherigen Berechnungen zugrunde lagen, durch exakte Messungen zu ersetzen: Die Lunge wurde *in situ* fixiert. Dann wurde ihr Volumen im Meßglas bestimmt. Die gleiche Lunge wurde zur Alveolenmessung in Schnitte zerlegt, einmal in frischen Gefrierschnitten, zum andern in fixierten und gefärbten Präparaten untersucht.

Für die Lunge des erwachsenen Menschen stellte Marcus ein Volumen von 1800 cm^3 fest und eine Alveolengröße von 150μ im Durchschnitt. Entsprechend den Überlegungen von Schulze ergab sich daraus eine Alveolenzahl von 444 Millionen mit einer respiratorischen Oberfläche von etwa 50 m^2 (das nonrespiratorische Gewebe schätzte auch Marcus auf 20% des Lungenvolumens).

Auf einen ähnlichen Wert kam Gertz (1928): Ausgehend von einem Atmungsraumvolumen von 3000 cm^3 bestimmte er die atmende Oberfläche zu 48 m^2 ($40\text{—}60 \text{ m}^2$).

Hilber (1933) diskutiert die Fehlerquellen der früheren Untersucher, verwendet bei seinen Messungen an Ratte und Maus aber die Methode von Marcus. Durch Projektionszeichnungen konnte er das „nonrespiratorische Volumen“ zu genau 20,33% des Lungengesamt volumens bestimmen und damit die Schätzungen von Schulze und Marcus exakt bestätigen.

Bei Hilbers Meßergebnissen fällt vor allem die große Verschiedenheit der Volumenwerte auf. So konnte bei 260 g schweren Ratten das Lungenvolumen von 8 bis 13 cm^3 schwanken. Der Unterschied beruht eben auf verschieden starker Dehnung der Lunge (Hilber).

Um den Dehnungsgrad festzulegen und als Fehlerquelle auszuschalten, bestimmte Hilber jeweils den Alveolendurchmesser der betreffenden Lunge. Dieser Durchmesser schwankt in den verschiedenen Bezirken des Organs beträchtlich. Wird die Schwankung jedoch berücksichtigt, hebt sich nach Hilbers Meinung die Unterschiedlichkeit im Volumen wieder auf. So finden sich in seinem Untersuchungsgut zwei gleich schwere Ratten, eine mit einem $1\frac{1}{2}$ mal größeren Volumen als die andere („sicher auf einer Über-

dehnung der Lunge beruhend“), die dann aber praktisch doch gleich große Alveolenoberflächen haben. Bei der Messung des Alveolendurchmessers wird aber nicht genügend berücksichtigt, daß die Alveolen ja nicht immer genau in der Mitte getroffen werden. Viele Anschnitte können als Hauptschnitte verwertet werden und bringen damit eine große Fehlerquelle in die Berechnung (s. auch bei Hennig). Ebenso wird die an sich stark schwankende Form der Alveolen (s. v. Hayek, 1953) zuwenig berücksichtigt.

Weitere Fehlerquellen sind natürlich die histologische Technik, die unterschiedlichen Ergebnisse bei trachealer oder vaskulärer Fixierung (s. Bargmann) und die unterschiedliche Größe der Schrumpfung (s. Elze und Hennig).

Wetzel (1938) geht auf die Frage der Alveolenoberfläche beim Neugeborenen und Kind überhaupt nicht ein, er gibt nur Zahlen für das Lungenvolumen an: So soll nach den Untersuchungen Weseners (1879) das Volumen der Lunge vor der Atmung $59,6 \text{ cm}^3$, danach 64 cm^3 betragen, während eine aufgeblasene Lunge aus den ersten Tagen nach der Geburt 75 bis 80 cm^3 messe (Aeby hatte für die Lunge nach der Atmung $67,7 \text{ cm}^3$ im Mittel [$43\text{—}85 \text{ cm}^3$] angegeben). Die von mir untersuchten Neugeborenenlungen schwanken um ähnliche Werte.

A. Müller (1946) zeigt in einer Übersicht über das bisherige Untersuchungsgut eine Schwankung in der Größe der respiratorischen Oberfläche zwischen 30 m^2 (Schulze) und 200 m^2 (Arthus) auf. Wie auch Elze und Hennig betonen, ist das unmöglich mit der Verschiedenheit des untersuchten Materials in Volumen und Struktur allein zu erklären. Es zeigt vielmehr, welche Tücke dem Problem innewohnt.

So scheitern auch Müllers Untersuchungen an der nicht faßbaren Alveolenform (s. Elze und Hennig).

Engel (1950) geht in seiner umfassenden Monographie über die Lunge des Kindes in einem besonderen Kapitel auf die „respiratorische Oberfläche“ ein und bemüht sich, eine neue Methode ihrer Errechnung zu finden.

Von vornherein gesteht aber Engel auch für seine Berechnungsmethode Irrtümer ein. Da sich nicht nur das Volumen der Lunge mit dem Alter ändere, sondern auch ihre innere Struktur, werde die respiratorische Oberfläche schon durch diese schwer faßbare Größe beeinflusst.

Als Rechnungseinheit wurde der „terminale Azinus“ gewählt und dabei angenommen, daß bei weitem der größte Teil der Oberfläche den Alveolen angehört. Bei Engels graphischen Rekonstruktionen dieses terminalen Azinus liegt schon eine Schwäche seiner Methode: Die Zeichnung kann ja immer nur eine Ebene der Alveole berücksichtigen. Eine weitere Schwäche liegt in der Annahme, drei Generationen von respiratorischen Bronchiolen, damit 8 terminale Azini, bildeten einen großen Azinus. Diese Zahl ist ja variabel, es kommen nicht immer alle Strecken des Alveolenbäumchens zur Ausbildung (Husten, 1921).

Errechnet man mit Engel das Volumen des großen Azinus, kann es mit einigem Vorbehalt benützt werden, die Zahl der Azini pro cm^3 Lunge festzustellen. Damit erhält man auch die respiratorische Oberfläche pro cm^3 .

Nun zieht Engel 20% von der Zahl der Azini/ cm^3 und von ihrem Volumen ab; denn dieser Betrag entfällt auf den zylindrischen Zentralanteil der Luftsäckchen (vgl. v. Hayek) und das sog. interalveoläre Gewebe.

Vom Volumen der entfalteten Lunge, das teilweise auch aus dem Organgewicht errechnet wurde, brachte Engel 20% für das nicht respirierende Gewebe in Abzug. Er bestimmte diese Zahl (vgl. Schulze, Marcus, Hilber) an Hand von Bronchalausgüssen.

Zur Oberflächenberechnung sind von Engel noch weitere Vorbehalte gemacht worden:

a) Je besser die Differenzierung der Lunge ist, desto größer ist auch ihre respiratorische Oberfläche pro Volumeneinheit („spezifische Oberfläche“). Diese Größe entziehe sich aber jeder korrekten Berechnung.

b) Die Größe der Alveolen nimmt langsam zu. Nun ist aber die Oberfläche im Verhältnis zum Volumen um so größer, je kleiner die Kugel ist. Dieser Umstand könne bei der großen Zahl der respirierenden Einheiten eine Rolle spielen, wenn auch der Größenunterschied der Radien anfangs noch nicht so stark hervortritt. Wenn sich aber der Alveolendurchmesser von 0,05 auf 0,2 mm, d. h. um das Vierfache, vergrößere, nehme im Verhältnis zum Volumen die Oberfläche um mehr als das Doppelte ab. Engel kommt z. B. auf Grund dieser Überlegungen zu dem Schluß, die gleiche Zahl „großer Azini“ habe beim jungen Säugling eine mehr als doppelt so große respiratorische Oberfläche als beim Kind des

Pubertätsalters. Er muß aber sogleich wieder einschränken, da man doch die flachen Alveolen des Säuglings nicht mit den wohlgebildeten des älteren Kindes gleichsetzen könne.

Bei einem 1 Monat alten Säugling von 3200 g Gewicht und 50 cm Länge fand Engel eine respiratorische Oberfläche von $13\,200\text{ cm}^2$, eine Zahl, die etwas niedriger liegt als meine Meßergebnisse bei Neugeborenen.

v. Hayek (1953) diskutiert den wesentlichen Einfluß der Alveolenform auf die bisherigen Errechnungsmethoden der Alveolenoberfläche. Die Größe der Alveolen sei zudem sehr vom Fixierungszustand abhängig. Auf Grund dieser Unsicherheitsfaktoren kommt v. Hayek zu dem Schluß, die bisher für die Erwachsenenlunge angegebenen Zahlen seien zu hoch gegriffen. Es führe ja auch der Weg der Berechnung der Alveolenzahl aus der Anzahl der Verzweigungen des Bronchalbaums zu niedrigeren Werten.

So schätzt v. Hayek 300 bis höchstens 400 Millionen Alveolen und eine respiratorische Oberfläche von 30 bis 100 m^2 . Diese müsse ja entsprechend den respiratorischen Volumenschwankungen (Vitalkapazität:Residualluft = 5:1) als Fläche um etwa $\frac{1}{3}$ von der tiefsten Inspiration bis zur stärksten Expiration abnehmen.

In der 3. Auflage des Brausschen Lehrbuches, die Elze (1956) bearbeitete, findet man fast entsprechende Angaben:

350 Millionen Alveolen mit einer respiratorischen Oberfläche von etwa 100 m^2 in der Mittel- oder Normallage (= Expirationsstellung bei gewöhnlicher ruhiger Atmung) für beide Lungen. Sie vergrößert sich bei ruhiger Inspiration um etwa 10 m^2 , bei tiefster Inspiration um etwa 50 m^2 , also um das $1\frac{1}{2}$ fache.

Zu anderen, neuen Ergebnissen kommen aber Elze und Hennig (1956): Hennig konnte eine neue Methode der Oberflächenberechnung ausarbeiten, die nun unabhängig von der so schwer bestimmbaren Form der Alveolen ist.

Unter Zugrundelegung eines Lungenvolumens von 2350 cm^3 , das nach der Annahme von Elze und Hennig den wirklichen Verhältnissen entspricht, kamen sie zu einer Alveolenoberfläche von $23,7\text{ m}^2$ im Mittel. Aus dieser Zahl bzw. dem Alveolenvolumen, das sie mit 1340 cm^3 angeben, berechneten sie die Alveolenzahl mit 66 Millionen überraschend niedrig.

Die schon erwähnten Bestimmungsmethoden lehnen Elze und Hennig als unzuverlässig ab: Leite man die Alveolenzahl von den

Verzweigungen des Bronchialbaumes her (vgl. v. Hayek), könne sich ein Grenzwert von 250 Millionen bzw. 32 Milliarden Alveolen ergeben. Bestimme man die Zahl als Quotient des Volumens aller Alveolen und dem der einzelnen Alveole, müsse man all die oben ausführlich erwähnten Fehlerquellen in Kauf nehmen. Ihre niedrige Alveolenzahl erklären Elze und Hennig damit, daß sie die Schrumpfung (nach Kulenkampff 40%) bei der Berechnung genügend berücksichtigen. Denn Schwankungen bzw. Abweichungen vom wahren Wert gehen mit der 3. Potenz (gegen die 2. Potenz beim Volumen) in das Ergebnis ein. Es ergäbe sich also bei völliger Ignorierung der Schrumpfung in den Berechnungen von Elze und Hennig ein Betrag von 306 Millionen Alveolen.

Bei der neuen Methode wird auch die gleichsinnig wirkende Fehledeutung aller Alveolenschnitte als Hauptschnitte vermieden (Näheres s. bei Hennig).

Zusammenfassend geben Elze und Hennig für die Gesamtoberfläche der Alveolen beim Toten einen Wert von 24 m^2 an. Beim Lebenden schätzen sie die Oberfläche des Minimalvolumens auf 34 m^2 , nehmen 51 bis 56 m^2 „Spielraum“ bei ruhiger Atmung und eine Vergrößerung auf 72 m^2 bei tiefster Inspiration an.

Kulenkampff (1957) hat nach der Hennigschen Methode bei einer durch Formolinfusion fixierten Erwachsenenlunge folgende Werte gefunden: Bei einem Volumen von rechts 1200 cm^3 , links 1150 cm^3 bestimmte er die Oberfläche rechts zu $10,6 \text{ m}^2$, links zu $11,4 \text{ m}^2$. Dabei wurde ein in genauen Untersuchungen festgestelltes lineares Schrumpfungsmaß von 40% berücksichtigt.

Auch Dingler (1958) ist bei der Katze mit der Hennigschen Methode zu guten Ergebnissen gekommen. Infolge ihrer einwandfreien Vergleichbarkeit scheinen sie die Hennigsche Formel voll zu bestätigen.

Dies zeigen auch meine Befunde, die sich untereinander zwanglos in das fortschreitende Ansteigen der Oberflächengröße einreihen.

Ein Vergleich der erwähnten Angabe Engels bei einem 1 Monat alten Säugling mit meinen Befunden bei Neugeborenen ergibt für Durchschnittswerte fast völlige Übereinstimmung der Oberflächengröße. Man muß eben nur die verschiedenen Dehnungszustände berücksichtigen.

Meine Volumenergebnisse andererseits liegen durchschnittlich niedriger als die Meßwerte Engels, entsprechen aber annähernd

denen von Wesener oder Aeby beim Neugeborenen. Bei mir wurde ja die Schrumpfung nicht korrigiert.

Die innere Oberfläche der embryonalen menschlichen Lunge wurde nach der mir zugänglichen Literatur noch nicht bestimmt. Es lassen sich daher keine Vergleiche ziehen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang aber die Feststellungen von Noback (1925). Er untersuchte bei 104 Feten und ausgetragenen Neugeborenen von 10 bis 55 cm Scheitel-Fersen-Länge unter anderem die größte Höhe der Lunge, ihren größten Durchmesser von vorn nach hinten und ihre größte Breite. Das Untersuchungsgut unterteilte er in Gruppen von jeweils 5 cm Längenunterschied, wie ich bei der Aufstellung der Mittelwerte für die spezifischen Oberflächen.

Nun ergab sich bei Noback, daß alle diese Lungenmaße eine konstante geradlinige Beziehung zum Körperwachstum aufweisen, die sich sogar in einer mathematischen Formel ausdrücken läßt. Schon Hatai (1913) hatte vermutet, das Wachstum der Lunge sei geradlinig.

Diese konstante, fast lineare Beziehung zum Körpergewicht bzw. zur Körpergröße läßt sich auch aus meinen Kurven vom Volumen- und Oberflächenwachstum ungedehnter wie gedehnter Lungen menschlicher Embryonen ablesen.

Engel findet ebenfalls, daß die Lunge parallel zur Länge des Fetus und zur Kubikwurzel seines Volumens wächst, aber nicht direkt proportional zum Volumen (verständlich, da es sich beim Vergleich von linearen Maßen und Raumzahlen ja um verschiedene Dimensionen handelt). Weiter stellt Engel in den letzten Fetalmonaten ein schnelleres Wachstum der Lunge fest. Auch meine Kurven sprechen für eine Wachstumsbeschleunigung in den letzten Monaten vor der Geburt.

Eine Vergleichsbasis bietet schließlich die sog. spezifische Oberfläche (cm^2/cm^3), die Oberflächengröße pro Volumeneinheit: Aus den Ergebnissen von Marcus (1928) läßt sie sich zu $803,42 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ für die Ratte, zu $400 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ für die Katze und zu $265,9 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ für den Menschen errechnen.

Nach Hilbers Zahlen ergibt sich für die Ratte 560 bis $660 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, für die Maus etwa $1000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$.

Unter Verwendung der Messung von Kulenkampff findet man für den erwachsenen Menschen etwa $100 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$. Dieser Wert dürfte aber zu niedrig sein und bei Lebenden ansteigen.

Engel gibt für Neugeborenenlungen $69,1 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, beim Kind des Pubertätsalters $235,9 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$.

Dingler fand für die Katze 344 bis $208 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$. Dabei stellte sie — im Gegensatz zu Engel — eine Abnahme der spezifischen Oberfläche während des postnatalen Wachstums fest.

Für menschliche Embryonen und Neugeborene fand ich durchschnittlich 100 bis $270 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$, wobei sich der letzte Wert dem von Marcus nähert, den von Engel aber bei weitem übersteigt. Dies erklärt sich vorwiegend aus der Verschiedenheit der Volumina, die ja schon diskutiert wurde.

Versucht man nun, von unseren Werten bei der kollabierten Neugeborenenlunge ausgehend und das Ergebnis von Kulenkampff als Endpunkt betrachtend, eine Lebenskurve im Verhalten der spezifischen Oberfläche beim Menschen aufzustellen, so findet man nach der Geburt eine rückläufige Tendenz. Dies hat Dingler für die Katze gefunden. Sie führt es darauf zurück, daß die Alveolen größer werden, daß also die Unterteilung des lufthaltigen Gewebes während des extrauterinen Lebens größer wird.

Im Widerspruch dazu hat Engel für den Menschen das Gegenteil behauptet. Er bejaht für das postfetale Wachstum die Bildung neuer Azini (gestützt auf die Untersuchungen Tiemanns 1936), ein Gedanke, der zuerst von Broman ausgesprochen wurde. Erst nach der Vermehrung der Azini (4. bis 5. Lebensjahr) komme es zu ihrer Vergrößerung.

Dieses Problem beim Menschen vom Oberflächenverhalten her mit der Hennigischen Formel zu prüfen, muß der Zukunft vorbehalten bleiben.

Bis auf die Werte Engels liegen meine Angaben für die spezifische Oberfläche niedriger als die der älteren Untersucher. Dies erklärt sich sofort mit den angeführten Argumenten von Elze und Hennig.

Es bestätigt sich aber die Feststellung von Marcus (vgl. auch Dingler), daß ein kleineres Tier eine relativ größere spezifische Oberfläche besitzt. Das kleine Tier hat infolge seiner relativ größeren Körperoberfläche einen höheren Stoffwechsel und damit einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch im Vergleich zum großen Tier. Dies zeigt sich auch in der Alveolengröße: Eine kleinere Kugel hat im Verhältnis zum Volumen eine größere Oberfläche (s. bei Marcus, 1937, v. Hayek, 1953).

2. Zu den histologischen Befunden

Koellikers Ansicht zufolge ist die nach der Geburt zustande kommende Atmungsdehnung für die Umbildung der schon in der Fetalzeit abgeplatteten Epithelzellen (Stieda, 1878) zu kernlosen Platten von Bedeutung.

Diese Meinung vertrat auch Jalaan de la Croix (1883): Die erste inspiratorische Flächenausdehnung des ursprünglich gleichmäßig kubischen Epithels der Alveolen ist für dessen Umformung zu dem ungleichmäßig strukturierten Epithel Koellikers verantwortlich. Ähnlich äußern sich andere ältere Autoren, wie Mandl, Colberg, Schulze, Stieda, Gedholt, Mirto, Marshall (s. bei Clara) oder Addison and How (s. bei Bargmann).

Extrem vertritt Fischel diese Ansicht noch 1929 in seinem Lehrbuch: „Die ersten Atemzüge führen rasch Änderungen in der Struktur der Lunge hervor: Durch die eingeatmete Luft wird der Druck an der Innenseite der Bronchenwände größer als an ihrer Außenseite, wodurch an den feineren Bronchen plötzlich die Alveolen entstehen und das dicke Alveolarepithel zum dünnen respiratorischen Epithel wird.“ Eine ähnliche Ansicht findet man auch noch bei Schulha (1933).

Dagegen beobachtete schon Ogawa (1920) beim Kaninchenembryo abgeplattete Epithelzellen in den Alveolen und Zellkerne mit Pyknose und Karyorrhesis auch vor Beginn der Atmung. Aus diesen abgeflachten Elementen sollten dann die kernlosen Platten (Koelliker) entstehen. Daher kämen grobmechanische Faktoren wie Dehnung und Zerrung für die Plattenentstehung und auch für die diskontinuierliche Epithelanordnung nicht in Frage. Allein das aktive Wachstum der Alveolenwände und Kapillaren führe die Abplattung herbei.

Auch Faure-Fremiet, Dragiou et du Vivier de Streel (1920) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Schluß, daß Wachstumsvorgänge, nicht aerodynamische Kräfte, die Ausdifferenzierung des respiratorischen Epithels verursachten.

Bensley and Groff (1935) beobachteten an Rattenlungen die vor der Geburt einsetzende Abflachung des Alveolarepithels, Hochheim (1903) und Szlavik (1932) bestätigten dies für den menschlichen Fetus und Neugeborenen.

Auch Seemann (1929) beobachtete Abflachung des Alveolarepithels schon vor der Geburt. Er stellt fest, die Vorgeburtsstadien

seien so weit ausgebildet, daß der Unterschied gegen die Lungen eines Neugeborenen nur in dem verschiedenen Dehnungsgrad gegeben sei, ein Befund, der mit unserem vollkommen übereinstimmt. Auf jeden Fall sei das Alveolarepithel zu inselartigen Gruppen zurückgebildet.

So kann z. B. nach Untersuchungen von Siracusa (1929), Lambertini (1932) und Alice (1933) das Alveolarepithel menschlicher Feten schon zu Beginn des 6. Embryonalmonats diskontinuierlich sein. Diese Veränderungen beruhen ausschließlich auf biologischen Ursachen (Lambertini). Trotzdem sind zur Zeit der Geburt, wie wir schon feststellten, noch Pneumomeren vorhanden, deren „histophysiologische Umdifferenzierung (Heidenhain) zu Alveolen noch nicht sinnfällig in Erscheinung getreten ist“ (Bender, 1925).

Costa (1932) beschreibt im 6. Embryonalmonat drei Alveolentypen: Alveolen mit kontinuierlichem kubischem Epithel; solche mit unregelmäßigem, abgeplattetem lamellenartigem Epithel; Alveolen mit teilweise nackten Blutkapillaren.

Nach Aschoff (1935) geht der Umbau der von geschlossenem Epithel ausgekleideten Alveolenwände unter dem Bilde der sog. Myelinisation vonstatten. Durch Myelinmassen sind dann Bezirke mit fetalen Atelektasen ausgezeichnet.

In ausführlichen, genauen Untersuchungen geht Clara (1936) auf das Problem der Histogenese des Alveolarepithels ein. Er findet mit der Zunahme des epithelialen Anteils schließlich ein Mißverhältnis im Wachstum zwischen Epithel und Bindegewebe. Dieses verursacht ein Auseinanderweichen der Epithelzellen. Sie liegen nunmehr einzeln oder zu kleineren Gruppen von 5 bis 6 Elementen vereint. Auf Grund von histochemischen Versuchen kommt Clara zu dem Schluß (in Übereinstimmung mit Faure-Fremiet, Dragiou et du Vivier de Streel [1920], Stewart [1923], Seemann [1929] und Dogliotti e Amprino [1932]): Abflachen und Auseinanderweichen der ursprünglich zusammenhängenden kubischen Epithelschicht wird eingeleitet durch ziemlich ausgedehnte fettige Degeneration vieler Alveolarzellen, die bereits vor Beginn des extrauterinen Lebens vollzogen ist. Die durch die ersten Atemzüge ausgelöste Entfaltung des Lungenparenchyms hat keinen wesentlichen Anteil an der Abflachung des Epithels, höchstens daß diese Erscheinung dadurch noch eine stärkere Ausprägung erfährt. Dies ergab sich ja auch aus meinen Befunden.

„Die grobmechanischen Vorstellungen der älteren Zeit über das Zustandekommen der Epithelabflachung in den Lungenalveolen müssen wir demnach ablehnen und dafür die Tatsache eines komplizierten Umbaues des Lungengewebes im Laufe der embryonalen Entwicklung herausstellen“ (Seemann, 1931).

Zu solchen Schlußfolgerungen kommt auch Mathis (1936), etwa gleichzeitig mit Clara, auf Grund seiner Befunde bei einer menschlichen Frühgeburt, die 75 Minuten gelebt hatte. Er fand neben deutlich abgeplattetem Alveolarepithel an manchen Stellen noch vollkommenen Überzug der Lufträume mit isoprismatischem Epithel. Ausdrücklich betont er, daß die Lunge dabei voll entfaltet war. Sie bot ein anderes Bild als bei einem Fetus dieses Alters. An vereinzelt Zellen fand auch Mathis Zeichen des nahen Untergangs (Kernpyknose, Vakuolisierung). Manchmal ragten die Kapillaren zwischen die Fußteile der Epithelzellen vor, teilweise wurden diese dadurch unten auseinandergedrängt, während sie oben noch z. T. zusammenhingen (vgl. v. Hayek). Daß Mathis trotz der weitgehenden Entfaltung dieser Frühgeborenenlunge sonst keine wesentlichen Epithelveränderungen finden konnte, wertet er als Zeichen dafür, daß es durch die Dehnung nur zu einer Entfaltung der Luftkammern gekommen sei. Damit könne wohl kaum eine ausgiebige Dehnung der Luftkammerwandungen verbunden sein. Die Umbildung des Epithels müsse also unabhängig von der Dehnung vor sich gehen.

Engel (1950) wiederum stellt fest, daß 2 bis 3 Monate zu früh geborene Kinder mit einem bläschenförmigen, oft dilatierten Azinus atmen. Dabei bestehe keine Ähnlichkeit mit dem Azinus eines Neugeborenen. Dies zeigte sich auch bei meinen Untersuchungen.

v. Hayek (1953) hebt die wichtige Rolle der Kapillaren bei der Differenzierung des Alveolarepithels hervor. Sie erfolge erst kurz vor der Geburt. Das Wesentliche an diesem Umbau ist nach v. Hayeks Ansicht die Lageänderung der Kapillaren zu den Epithelien und damit zur Lichtung (Bremer, 1904; Stewart, 1923; Lambertini, 1931; Dogliotti e Amprino, 1932; Mathis, 1936; Bizza, 1941). Dies geschieht unabhängig von den ersten Atemzügen. Während ursprünglich die Kapillaren ein Netzwerk in einer Schicht unter der Epithelschicht bilden, legen sie sich später in eine Schicht mit den Epithelzellen. So kommen sie zwischen diese zu liegen. Je nach der Dichte des Kapillarnetzes bleiben die Epithelzellen dann in Gruppen oder einzeln zwischen den Kapillaren liegen.

In den Alveolarsepten wird das zunächst zwischen den Zellschichten liegende Bindegewebe zurückgebildet, so daß schließlich die Kapillaren wie auch viele Alveolarepithelzellen an beide Alveolen angrenzen.

Kurz erwähnt sei nur, daß andere Autoren (Lang, 1930; Policard, 1929; Galli, 1935) überhaupt einen Verlust der entodermalen Epitheldecke annehmen. Diese soll dann durch eine mesodermale Alveolenoberfläche ersetzt werden. Die Untersucher sprechen von einem Zerfall des entodermalen Epithels und einer Mesenchymzugehörigkeit wenigstens der dünnen Platten. Die Mesenchymzellen, die die Alveolarauskleidung übernehmen, sollen zu den Histiozyten oder zum RES gehören.

In meinen Versuchen ließ sich bei älteren Embryonen (40 cm) nach dem 6. Monat kein deutlicher Einfluß der künstlichen Dehnung im Dondersschen Unterdruckraum auf das Epithel beobachten. Die flache Alveolenauskleidung, die sich in den meisten Schnittbildern findet, läßt sich auch bei den ungedehnten Organen nachweisen. Damit beschränkt sich der Effekt der Dehnung hauptsächlich auf eine Erweiterung der luftzuführenden Räume (vgl. Mathis und Engel).

Die Umwandlung des Alveolarepithels muß also schon vor der Geburt in Gang gekommen sein. Andererseits findet man — worin die meisten Untersucher übereinstimmen — zur Zeit der Geburt wie auch nach künstlicher Dehnung an manchen Stellen der Lungen noch die ursprüngliche kubische Epithelauskleidung.

Nach den Untersuchungen von Loeschke (1921) kann dieses kubische Epithel z. T. auch noch in der Erwachsenenlunge beobachtet werden, und zwar, wie mit Abbildungen belegt wird, an der Gabelung eines Bronchiolus terminalis in zwei Äste. Diese verlaufen auf einer Fläche geradlinig und tragen noch Bronchalepithel, während ihre gegenüberliegende Fläche Alveolenausbuchtungen und Alveolarepithel aufweist. Am Bronchiolus respiratorius und den Ductus alveolares findet Loeschke analog einen alveolenlosen Streifen, jeweils an der Stelle, wo die Begleitarterie verläuft (s. auch Husten, 1921). Hier setzt sich hohes zylindrisches oder kubisches Epithel in langem Zug in den Bronchiolus respiratorius und z. T. in den Alveolengang fort (nach v. Hayek fehlt allerdings im Ductus alveolaris der für den Bronchiolus alveolaris charakteristische Epithelstreifen).

Eine Umwandlung des hohen kubischen Epithels in Alveolar-epithelien findet also nach Loeschkes Meinung nur dort statt, wo eine stärkere Dehnung und respiratorische Ausnützung der Wandfläche des Alveolenganges möglich ist. Dagegen behält das Epithel an den durch Anlagerung der Arterie versteiften Stellen der Wandung seinen primitiven kubischen Charakter bei.

Clara (1936) bestätigt, daß in den letzten Verzweigungen des Bronchalbaumes (Bronchuli alveolares) eine geschlossene Lage von nicht flimmernden, niedrig prismatischen bis kubischen Zellen vorhanden ist. In den eigentlich respiratorisch funktionierenden Anteilen (Ductuli alveolares und Alveolen) ist dagegen eine solche geschlossene Zellage nicht mehr nachweisbar. Der Übergang zwischen dem kubischen Epithel und der diskontinuierlichen Alveolenauskleidung erfolgt nach Claras Meinung ziemlich unvermittelt, während v. Hayek einen kontinuierlichen Übergang vom Epithel der Bronchiolen zu dem der Alveolen annimmt.

Nach den eigenen Befunden muß ich mich der Ansicht Claras anschließen; denn ich sah vor allem bei den künstlich gedehnten Organen immer einen abrupten Übergang vom kubischen Epithel der letzten Bronchalverzweigungen zum abgeplatteten Alveolar-epithel.

Alles würde demnach dafür sprechen, daß Dehnung der Alveolenwand ihre Umwandlung vom kubischen zum platten Epithelbelag zwar nicht bewirkt, aber doch begünstigt. Eine derartige vermittelnde Ansicht wäre auch mit meinen Befunden bei frühen Stadien in Einklang zu bringen. Dort ließ sich ja eine Abplattung des noch hohen kubischen Epithels in kontinuierlichem Zusammenhang nach künstlicher Dehnung deutlich beobachten. Die Kontinuität des Epithelbelags blieb aber auch nach Dehnung gewahrt.

Die Alveolarepithelzellen könnten also durch die Dehnung dazu angeregt werden, sich nach den oben erörterten Vorgängen dann aktiv umzubilden: Die Alveolen verlieren durch degenerative Vorgänge (Verfettung, s. Clara, oder Myelinisation, s. Aschoff) oder Wachstumsprozesse (Vorsprossen der Kapillaren zwischen die Epithelzellen, s. Mathis, v. Hayek) ihren Zusammenhang, es bleiben „Nischenzellen“ (Clara, Macklin) übrig. Diese werden als platt (Orsos), kubisch (Koelliker), prismatisch (Clara, Bargmann), abgerundet (Seemann) oder unregelmäßig mit Fortsätzen (Bremer, Dogliotti e Amprino, Policard) beschrieben. Die

Umbildung der fetalen Alveolenauskleidung ist kurz vor der Geburt schon fast abgeschlossen, es kommt beim ersten Atemzug nur mehr zu einer Entfaltung der Lufträume. Dabei wird sich die Lunge von kräftigen, gesunden Neugeborenen sofort in allen Teilen füllen können, wenn auch die Füllung vielleicht noch nicht das höchstmögliche Maß erreicht. Es gibt aber sicher auch eine Anzahl von Kindern, bei denen dieser Vorgang in Schüben abläuft, wo also einzelne Lungenbezirke zunächst noch mehr oder minder atelektatisch bleiben.

Wie kann nun aber eine Dehnung während des embryonalen Lebens möglich sein und den Anstoß zu einer Umbildung des Epithels geben? Meine Versuche mit künstlicher Dehnung von Embryonenhungen stellen ja zunächst einen unphysiologischen Vorgang dar.

Es gibt aber auch eine physiologische Dehnung der fetalen Lunge: Reifferscheid (1941) hat in überzeugenden Versuchen gezeigt, daß der Embryo im Mutterleib „Atembewegungen“ ausführt. Diese schon von Winslow (1787) und später besonders von Ahlfeld (1888, 1890, 1905) vertretene Ansicht, die in der Folgezeit immer wieder bestätigt oder bestritten wurde, darf nach den Versuchen Reifferscheids gesichert erscheinen: Er konnte Röntgenkontrastmittel, das intrauterin in den Amnionsack injiziert worden war, nach einiger Zeit in den Lungen des Feten sicher nachweisen. Bei histologischen Untersuchungen dieser Lungen fanden sich (in Bestätigung der Befunde von Hochheim, 1903; Szlavik, 1932, und v. a. Cammerer, 1938) in den Alveolenlichtungen aus dem Fruchtwasser stammende Epithelien. Außerdem waren die Alveolen mit Kontrastmittel angefüllt. Das Epithel der erweiterten Alveolen war abgeflacht, während daneben Partien von nicht oder wenig entfalteten Alveolen zu sehen waren, die ein höheres kubisches Epithel aufwiesen. Das Röntgenkontrastmittel war, wie Resorptionsversuche bei Tieren zeigten, durch länger dauernde Atmung in den Alveolen angereichert worden, nicht durch einen Reiz *sub finem* aspiriert. Eine passive Einschwemmung des Fruchtwassers kann ausgeschlossen werden, da kein Druckunterschied zwischen Frucht und umgebender Flüssigkeit besteht. Bei einer toten Frucht ist die Darstellung der Lunge nach der beschriebenen Methode nicht möglich.

Im Tierversuch konnte Reifferscheid sogar unter dem Röntgenschirm nach Kontrastmittelinjektion Bewegungen des fetalen

Lungen-Schattenbildes im Sinne einer Vergrößerung bzw. Verkleinerung direkt beobachten.

Er betont in seiner Arbeit die große Bedeutung dieser intrauterinen Atembewegungen für die Ausbildung der Lunge selbst, die schon Staemmler (1935) mit Vorbehalt angenommen hatte, nicht zuletzt für die Entwicklung der Alveolen, insbesondere der diese auskleidenden Epithelien. Auch Wetzell (1938) meint, die Bedeutung des aufgenommenen Fruchtwassers zur Entfaltung der Alveolen anerkennend, diese habe an der vorgeburtlichen Ausbildung des respiratorischen Epithels einen Anteil. Dafür würde ja auch sprechen, daß sowohl die intrauterinen Atembewegungen wie die Umbildung des Alveolarepithels etwa mit dem 6. Embryonalmonat beginnen. Auch das junge elastische Gewebe entwickelt sich von diesem Zeitpunkt an (s. Linser, 1900, u. a.) und ist bis zum Ende des 10. Monats ausgebildet.

Durch die intrauterinen Atembewegungen wird also ein Spannungszustand der Alveolenwand erreicht, danach kommt es zur aktiven Umwandlung der Epithelien. Zunächst wird nur ein Teil der Lunge in die Atembewegungen mit einbezogen, vom 6. Embryonalmonat ab fortschreitend mehr. Jedenfalls vollzieht sich die Umwandlung des Alveolarepithels nicht schlagartig und erstreckt sich nicht gleichzeitig auf alle Teile der Lunge. So können verschiedene Übergangsbilder auch noch bei Früh- und Neugeborenen beobachtet werden.

In diesem Sinn möchte ich nun auch meine Befunde deuten: Wie im intrauterinen Leben durch Fruchtwasseraspiration, so wurde hier im Dondersschen Unterdruckraum mit Luft die Lunge und damit das Alveolarepithel gedehnt. Damit wird aber die Ausgangsposition für die Umwandlung des Epithels geschaffen, die sich erst nach dessen mechanischer Abflachung aktiv vollzieht. Die nun schon abgeplatteten, aber noch zusammenhängenden Zellen werden durch biologische Vorgänge getrennt und bleiben — wie schon beschrieben — in den Nischen zwischen den Kapillaren liegen. Ob sie dabei völlig auseinandergerissen werden (Clemens, Swigart und Kane, Kisch) oder ob sie — wie andere elektronenmikroskopische Untersucher meinen — in feinen Membranen verbunden bleiben (Low, Policard, Bargmann und Knoop), braucht hier nicht weiter erörtert werden.

Jedenfalls ist die Umbildung vor der Geburt in den meisten Abschnitten der Lunge schon abgeschlossen. Ebenso, wie die

Atembewegungen nicht erst durch die Trennung vom mütterlichen Kreislauf ausgelöst werden, so wird auch die Lunge schon vorher vorbereitet und nicht erst durch die ersten Atemzüge ausgebildet. Es brauchen dann nur mehr die bereits mit abgeflachtem Alveolarepithel ausgekleideten Luftkammern entfaltet werden. Dies zeigen auch unsere künstlichen Dehnungsversuche. Das Epithel selbst erfährt keine wesentliche Änderung mehr (vgl. Clara).

Bei der Geburt werden aber nicht sofort alle Ductus alveolares entfaltet, sondern erst allmählich nach und nach. Diesen Befund Reynolds' (1956), der makroskopisch nicht auffällt, sich nur im Schnittbild bemerkbar macht, konnte auch ich bei den künstlich gedehnten Frühgeborenenlungen beobachten.

In den Bezirken nun, die noch zur Zeit der Geburt eine kubische Alveolarepithelauskleidung aufweisen — auch bei der künstlichen Dehnung mit sicher zu hohen Drucken zeigte die Lunge nie durchweg ein abgeplattetes Epithel —, wird nach der Geburt, sobald der Reiz der Dehnung auf sie einwirkt, die Umbildung beginnen. In diesem Sinn dürfen wir auch die Beobachtung von Mathis verstehen: Hier hatte eben die Lunge infolge der kurzen Lebensdauer noch keine Zeit, überall den Epithelbelag der Alveolen nach der Dehnung umzubilden.

Umgekehrt ist eine „Rückdifferenzierung“ des Alveolarepithels zum isoprismatischen Epithel möglich (v. Hayek, 1953), wenn gewisse Lungenbezirke nicht mehr gedehnt werden. So findet die Bildung von einschichtigem kubischem Epithel bei der Entstehung von Atelektasen etwa in der Umgebung tuberkulöser Herde statt, oder bei Entzündungen (Pestpneumonie [Lauche, 1928], lobäre Pneumonie [v. Hayek, 1945]). Auch beobachteten Mayer, Guieyette et Faure-Fremiet (1920) nach Wirkung von Kampfgasen bei Versuchstieren die Umwandlung von Alveolarepithel mittels Zellvermehrung in ein die Alveolen vollständig auskleidendes kontinuierliches Epithel.

E contrario gewänne damit die Meinung an Wahrscheinlichkeit, daß der Dehnungsreiz einen wesentlichen Faktor für die aktive Umbildung des Alveolarepithels darstellt.

In gleichem Sinn lassen sich die Regenerationsversuche deuten: Hilber (1943) z. B. fand, wie schon Tiemann (1936), im reifen Regenerationsgewebe kubische Epithelzellen, die ähnlich wie in der embryonalen Lunge in kontinuierlicher lückenloser Schicht die Lufträume auskleiden. Sie bilden sich dann allmählich zum flachen

Alveolarepithel um. Dabei fand Hilber Abstoßung verfetteter kubischer Epithelzellen, während aus den restlichen das endgültige Alveolarepithel entstand.

Die Meinung Hilbers, daß Art und Weise des regenerativen Wachstums in jeder Hinsicht dem normalen Wachstum entspreche, läßt sich auf unsere Hypothese vom Dehnungsreiz ausweiten. Daß sich kubische Epithelien in der bereits gedehnten Lunge finden (Hilber), spricht meines Erachtens nicht dagegen. Gerade die Dehnung bewirkt ja erst die Umbildung des Epithels. Dies zeigt sich doch auch darin, daß die regenerativen Vorgänge in der Peripherie beginnen (Tiemann) und dann erst auf das Zentrum übergreifen. Die Dehnung bzw. Überdehnung der Lunge ist ja in der Peripherie am größten (Tendeloo, 1931).

Cohn (1939) geht sogar so weit, zu behaupten, das postnatale Lungenwachstum sei nur an die mechanische Stimulierung durch den Wechsel im „Zug“ gebunden. Dieser werde bewirkt durch die Veränderungen des Thoraxraumes, den die Lunge füllen muß. Im Hinblick auf die Regeneration meint Cohn, Lungenzuwachs sei nur die Antwort auf mechanische Reize und übersieht dabei, daß zu dem mechanisch-funktionellen Reiz noch die biologisch festgelegten aktiven Wachstumsfaktoren hinzutreten müssen.

Zusammenfassung

1. An 43 Lungen von menschlichen Embryonen, Früh- und Neugeborenen wurde die „innere Oberfläche“ der Lunge nach der Hennigischen Methode bestimmt. 13 Organe verschiedener Altersstufen waren vorher im Dondersschen Unterdruckraum maximal gedehnt worden.

2. Das Lungenvolumen, bestimmt nach dem Archimedischen Prinzip, zeigt während des embryonalen Lebens eine geradlinige Beziehung zum Körperwachstum. Nach dem 6. Embryonalmonat wächst die Lunge etwas schneller.

3. Auch die „innere Oberfläche“ der gedehnten wie ungedehnten Lungen wächst proportional zur Körperentwicklung.

4. Die spezifischen Oberflächen der einzelnen Entwicklungsstufen steigen proportional zur Körperlänge an.

5. In histologischen Untersuchungen konnten für die ungedehnten Organe die Befunde von Bender, Heiß, Clara, Bargmann u. a. bezüglich des Verhaltens des Lungenbäumchens und des Alveolarepithels bestätigt werden.

6. Vor dem 6. Embryonalmonat lassen sich die Alveolar- bzw. Pneumomerenzellen jedoch durch künstliche Dehnung deutlich abplatten. Sie wahren aber ihren kontinuierlichen Zusammenhang.

7. Nach dem 6. Embryonalmonat verliert das Epithel durch Degenerations- und Wachstumsvorgänge seinen Zusammenhang. Künstliche Dehnung weitet nun vor allem die luftzuleitenden Wege aus, steigert nur die Abflachung des Alveolarepithels, löst sie aber nicht aus.

8. Ein Unterschied zwischen schon beatmeten und nicht beatmeten Lungen ließ sich mit oder ohne Dehnung nicht feststellen.

9. Die bisherigen Ergebnisse der Alveolenoberflächenmessungen in der Literatur werden zusammengestellt und mit den eigenen Befunden verglichen. Ein dem Körperwachstum proportionales Ansteigen der Lungen-Meßwerte, insbesondere der „inneren Oberfläche“, wird diskutiert.

10. Die bisherigen Untersuchungen zur Histogenese des Alveolarepithels werden diskutiert.

Es wird vermutet, daß schon vom 6. Embryonalmonat an die Alveolen durch Fruchtwasseraspiration gedehnt werden. Der Spannungszustand der Alveolenwand wird als Reiz, als Auslöser für die aktiv-biologische Umwandlung des Alveolarepithels angesehen. Kurz vor der Geburt ist die Umbildung weitgehend beendet. Für die nun noch „fetalen“ Alveolarepithelien wird der Reiz zur Umbildung von der Atemdehnung geliefert.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Frau Priv.-Doz. Dr. med. E. Chr. Dingler für die Überlassung des Themas und manche Anregung zur Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Schrifttum

- Addison, T.: Observations on pneumonia and its consequences. *Guy's Hosp. Rep.* **1843**.
- Addison, W. H. F., and H. W. How: On the prenatal and neonatal lung. *Amer. J. Anat.* **15** (1913) 199.
- Aeby, Chr.: Der Bronchialbaum der Säugetiere und des Menschen. Leipzig 1880.
- Ahlfeld: Über bisher noch nicht beschriebene intrauterine Bewegungen des Kindes. *Verh. dtsch. Ges. Gynäk.* **2** (1888).
- Beiträge zur Lehre vom Übergange der intrauterinen Atmung zur extrauterinen. *Festschr. Carl Ludwig. Marburg* 1890.
- Die intrauterine Tätigkeit der Thorax- und Zwerchfellmuskulatur. *Intrauterine Atmung. Mschr. Geburtsh.* **21** (1905).

- Alice, C.: Contribuzione alla conoscenza della istogenesi del polmone umano. *Monit. zool. ital.* **43**, Suppl. (1933) 323.
- Altmann, K.: Experimente und Überlegungen zur Frage des Pleura-druckes. *Z. exp. Med.* **125** (1955) 196.
- Arthus: zit. bei Bargmann.
- Aschoff, L.: Über den Lungenazinus. *Frankf. Z. Path.* **48** (1935) 449.
- Bargmann, W.: Die Lungenalveole; in v. Moellendorf: *Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen*, **V/3**, Springer, Berlin 1936.
- Bensley, S. H., and M. B. Groff: Changes in the alveolar epithelium of the rat at birth. *Anat. Rec.* **64** (1935) 27.
- Bender, W.: Über die Entwicklung der Lungen. *Z. Anat. Entw.-Gesch.* **75** (1925) 639.
- Bizza: Lunge bei angeborener Atresie der Luftwege. *Virchows Arch.* **307** (1941) 515.
- Braus, H., C. Elze: *Anatomie des Menschen*, Bd. II, 3. Aufl., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
- Bremer, J. L.: On the lung of the opossum. *Amer. J. Anat.* **3** (1904) 67.
- Postnatal development of alveoli in the mammalian lung in relation to the problem of the alveolar phagocyte. *Contrib. to Embryol.* **25** (1935) 83.
- Broman, J.: Zur Kenntnis der Lungenentwicklung. *Anat. Anz.* **57** Erg.-H. (1923) 63.
- Cammerer, J.: Beiträge zur Frage der Fruchtwasser-Aspiration. *Z. ges. gerichtl. Med.* **29** (1938) 333.
- Clara, M.: Vergleichende Histobiologie des Nierenglomerulus und der Lungenalveole. Nach Untersuchungen beim Menschen und beim Kaninchen. *Z. mikr. anat. Forsch.* **40** (1936) 147.
- Clemens, H. J.: Untersuchungen über das maximale Lungenluft-Volumen. Ein Beitrag zum Problem des postnatalen Lungenwachstums. *Morph. Jb.* **95** (1955) 447.
- Beitrag zur Histobiologie der Lungenalveole. *Verh. anat. Ges.* **53** (1957) 195.
- Cohn, R.: Factors affecting the postnatal growth of the lung. *Anat. Rec.* **75** (1939) 195.
- Colberg, A.: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Lungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **2** (1866).
- Costa, A.: Ricerche sulla embriogenesi dell' alveolo e sulla granulopessia nel polmone fetale in riferimento ai moderni problemi dell' alveola polmonare. *Sperimentale* **86** (1932) 505.
- Dawes, G. S.: Der Kreislauf beim Neugeborenen. *Triangel (Sandoz)* **3** (1958) 271.
- Dingler, E. Chr.: Wachstum der Lunge nach der Geburt. Untersuchungen an *Felis domestica*. *Acta anat., Suppl.* **30** (1958).
- Dogliotti e Amprino: Ricerche sulla struttura dell' alveolo polmonare. *Arch. ital. Anat.* **30** (1932) 1.
- Donders, F. C.: Beiträge zum Mechanismus der Respiration und Zirkulation im gesunden und kranken Zustande. *Z. rat. Med., N. F.* **3** (1853) 287.

- Elze, C., und A. Hennig: Die inspiratorische Vergrößerung von Volumen und Oberfläche der menschlichen Lunge. *Z. Anat. Entw.-Gesch.* **119** (1956) 457.
- Engel, St.: Die Lunge des Kindes. Wachstum, Anatomie, Physiologie und Pathologie in den verschiedenen Altersperioden. Thieme, Stuttgart 1950.
- Faure-Fremiet, A., Dragiou et de Vivier du Streel: La croissance du poumon fetal chez le mouton et les variations concomitantes de sa composition. *C. r. Acad. Sci. Paris* **171** (1920).
- Fischel, A.: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Springer, Wien und Berlin 1929.
- Galli, R.: Ricerche embriologiche sul rivestimento dell' alveolo polmonare nell' uomo. *Arch. ital. Anat.* **34** (1935) 376.
- Gedholt: zit. bei Clara.
- Gertz, H.: Über die Größe der Atmungsoberfläche der Lungen. *Z. Biol.* **88** (1928) 172.
- Hatai, S.: On the weights of the abdominal and thoracic viscera, the sex glands, ductless glands and the eyeballs of the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) according to the body weight. *Amer. J. Anat.* **15** (1913) 87.
- Hayek, H. v.: Die Läppchen und Septa interlobaria. *Z. Anat. Entw.-Gesch.* **110** (1940) 405.
- Bau und Funktion der Alveolarepithelien. *Anat. Anz.* **93** (1941) 129.
- Die menschliche Lunge. *Erg. Anat.* **34** (1945) 144.
- Die menschliche Lunge. Springer, Berlin 1953.
- Heidenhain, M.: Über die teilungsfähigen Drüseneinheiten oder Adenomen. *Arch. Entw.-Mechan.* **49** (1921).
- Heiß, R.: Der Atmungsapparat; in v. Moellendorff: *Handb. d. mikr. Anat. d. Mensch.*, **V/3**, Springer, Berlin 1936.
- Hennig, A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich. *Mikrosk.* **11** (1956) 1.
- Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. *Zeiss-Werkzshr.* **30** (1958) 78.
- Hilber, H.: Über die Fehlerquellen bei der Bestimmung der respiratorischen Oberfläche. *Biol. Zbl.* **53** (1933) 601.
- Über das Wesen der regenerativen Lungenhyperplasie. *Z. Anat. Entw.-Gesch.* **112** (1943) 488.
- Hochheim, K.: Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser (Festschr. f. Orth., Berlin 1903), *Zbl. Path.* **14** (1903).
- Huschke, in v. Sömmering: Vom Bau des menschlichen Körpers **5**, Leipzig 1844.
- Husten, K.: Über den Lungenazinus und den Sitz der azinösen phthisischen Prozesse. *Beitr. path. Anat.* **68** (1921).
- Jalan de la Croix: Die Entwicklung des Lungenepithels beim menschlichen Fetus und der Einfluß der Atmung auf dasselbe. *Arch. mikr. Anat.* **22** (1883).
- Kisch, B.: Electron microscopic investigation of the lungs (capillaries and specific cells). *Exper. Med. a. Surg.* **13** (1955) 101.

- Koelliker, A.: Epithel der menschlichen Lungenalveolen. Sitzgber. physik.-med. Ges. Würzburg **1880**.
- Krogh, A.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. 2. Aufl., Berlin 1929.
- Kulenkampff, H.: Bestimmung der inneren Oberfläche einer menschlichen Lunge. Z. Anat. Entw.-Gesch. **120** (1957) 198.
- Lambertini, G.: L'epitelio polmonare prima e dopo la nascita. Boll. ital. Biol. sper. **6** (1931).
- Le modificazioni morfologiche dell'epitelio polmonare prima e dopo la nascita nell'uomo e nei mammiferi. Arch. di Antrop. Crimin. **52** (1932).
- Lang, F. I.: Über die Alveolarphagozyten der Lunge. Virchows Arch. **275** (1930).
- Lauche, A.: Entzündungen der Lunge; in Henke-Lubarsch: Handb. d. path. Anat., **III/1**, Springer, Berlin 1928.
- Linser, P.: Über den Bau und die Entwicklung des elastischen Gewebes der Lunge. Anat. Hefte **13** (1900) 307.
- Loeschke, H.: Die Morphologie des normalen und emphysematösen Azinus der Lunge. Beitr. path. Anat. **68** (1921) 213.
- Low, F. N.: The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man. Anat. Rec. **117** (1953) 241.
- Macklin, Ch. C.: Pulmonic alveolar epithelium. J. Thorac. Surg. **6** (1936) 82.
- Malpighi: zit. bei Bargmann.
- Marcus, H.: Lungenstudie V. Vergleichende Untersuchungen über die respiratorische Oberfläche und ihr Verhältnis zum Körpergewicht. Morph. Jb. **59** (1928) 561.
- Lungen; in Bolk-Göppert-Kallius-Lubosch: Handb. d. vgl. Anat., **III**, Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1937.
- Marshall: zit. bei Clara.
- Mathis, J.: Kann von einem formändernden Einfluß der Luftatmung auf das Alveolarepithel mit Recht gesprochen werden? Anat. Anz. **83** (1936) 310.
- Mayer, A., A. Guieyesse et E. Faure-Fremiet: Lésions pulmonaires de terminées de gaz suffocant. C. r. Soc. Biol. Paris **170** (1920) 1289.
- Mirto: Sull'atelectasia secundaria postmortale dei polmone dei neonati. Giorn. Med. leg. **1901**.
- Müller, A.: Bemerkungen zum Gasaustausch in den Lungen. Helvet. physiol. Acta **3** (1945).
- Noback, C. J.: The lineal growth of the respiratory system during fetal and neonatal life as expressed by graphic analysis and empirical formulae. Amer. J. Anat. **36** (1925) 235.
- Ogawa, C.: Contributions to the histology of the respiratory spaces of the vertebrate lungs. Amer. J. Anat. **27** (1920) 333.
- Orsos, F.: Das Epithel der Lungenalveolen. Zbl. Path. **57** (1931) 81.
- Policard, A.: Les nouvelles idées sur la disposition de la surface respiratoire pulmonaire. Presse med. **1929** II, 205.
- Précis d'histologie physiologique. 5. Ausg., G. Doin & Cie Editeurs, Paris 1950.
- Le poulmon. 2. Aufl., Masson & Cie., Paris 1955.

- Rahn, J.: Über den Einfluß der Fixierung und der Wässerung auf die Struktur des Lungengewebes. *Z. wiss. Mikrosk.* **61** (1953) 386.
- Reifferscheid, W.: Physiologische Atembewegungen und Lungenfunktion beim Fetus. *Z. Geburtsh.* **122** (1941) 316.
- Reißeisen, F. D.: Über den Bau der Lungen. Berlin 1822.
- Reynolds, S. R. M.: The fetal and neonatal pulmonary vasculature in the guinea pig in relation to hemodynamic changes at birth. *Amer. J. Anat.* **98** (1956) 97.
- Romeis, B.: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 14. Aufl., Oldenburg, München-Berlin 1943.
- Rossignol: Recherches sur la structure intime du poumon de l'homme. Thèse Bruxelles 1846.
- Schulha, M.: Zur Frage des respiratorischen Epithels. *Z. Zellf. mikr. Anat.* **17** (1933) 199.
- Schulze, Fr. E.: Beitrag zur Anatomie der Säugetierlungen. Sitzg.-Ber. K. Preuß. Akad. d. Wissensch. **VI** (1906).
- Seemann, G.: Über den feineren Bau der Lungenalveole. *Beitr. path. Anat.* **8** (1929).
- Histobiologie der Lungenalveole. Gustav Fischer, Jena 1931.
- Short, R. H. D.: Aspects of comparative lung growth. *Proc. roy. Soc. B* **140** (1952) 432.
- Siracusa, V.: La questione dei rivestimento dell' alveolo polmonare da punto di vista istodocimastico. *Arch. ital. Anat. a Ist. Pat.* **2** (1931).
- Staemmler, M.: Die Bedeutung der elastischen Fasern in den Lungenalveolen von Neugeborenen für Klinik und gerichtlich-medizinische Beurteilung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **25** (1935).
- Stewart, F. W.: An histogenetic study of the respiratory epithelium. *Anat. Rec.* **25** (1923) 181.
- Stieda: Einiges über den Bau und die Entwicklung der Säugetierlungen. *Z. Zool.* **30**, Suppl. (1878) 106.
- Swigart, R. H., and D. J. Kane: Electron microscopy observations of pulmonary alveoli. *Anat. Rec.* **118** (1954) 57.
- Szlavik, F.: Über Lungenveränderungen bei Neugeborenen mit besonderer Berücksichtigung der Fruchtwasseraspiration. *Beitr. path. Anat.* **89** (1932) 40.
- Tendeloo, N. Ph.: Studien über die Entstehung und den Verlauf der Lungenkrankheiten. II. Aufl., 1931.
- Terni, T.: Istobiologia del polmone. *Minerva med. (it.)* 1930.
- Tiemann, F.: Wachstum und Hypertrophie der Lunge von Mensch und Tier. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **48** (1936) 217.
- Wesener, F.: Über die Volumenverhältnisse der Leber und der Lungen in den verschiedenen Lebensaltern. *Med. Diss. Marburg* 1879.
- Wetzel, G.: Die Luftröhre und die Lungen des Kindes; in Peter-Wetzel-Heiderich: *Handb. d. Anat. d. Kindes I*, Bergmann, München 1938.
- Winslow: zit. bei Reifferscheid.

Gerhard Neuhäuser
Anatom. Institut d. Univ.
München, Pettenkoferstr. 11

L e b e n s l a u f

Am 26. Januar 1936 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Armin Neuhäuser und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Leutheusser, in Neustadt bei Coburg geboren.

Die Reifeprüfung legte ich im Juli 1954 am Gymnasium Casimirianum zu Coburg ab.

Während der fünf vorklinischen Semester studierte ich an der Universität München und bestand hier am 26. Febr. 1957 die ärztliche Vorprüfung.

Nach einem klinischen Semester an der Universität in Freiburg/Brsg. und fünf weiteren an der Universität München beendete ich hier am 14. Juni 1960 die ärztliche Prüfung.

Am 5. Juli 1960 legte ich die mündliche Promotionsprüfung ab.

